

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON-1

U.E.R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1976

N° d'Ordre 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TAUX SANGUINS D'ACIDE FOLIQUE CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

(A propos de 100 observations)

THÈSE

présentée

à L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON-1

et soutenue publiquement le

11 FÉVRIER 1976

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Bernadette LONG

née le 23 Mai 1950

à GAP (05)

EDITIONS A. G. E. L.

72. Rue Etienne-Richerand- 69003 LYON

1976

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON-1

U.E.R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1976

N° d'Ordre 45

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TAUX SANGUINS D'ACIDE FOLIQUE CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

(A propos de 100 observations)

THÈSE

présentée

à L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON-1

et soutenue publiquement le

11 FÉVRIER 1976

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Bernadette LONG

née le 23 Mai 1950

à GAP (05)

EDITIONS A. G. E. L.

72. Rue Etienne-Richerand- 69003 LYON

1976

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TAUX SANGUINS D'ACIDE FOLIQUE CHEZ DES FEMMES SOUS CONTRACEPTIFS ORAUX

(A propos de 100 observations)

THÈSE

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON-1



et soutenue publiquement le

11 FÉVRIER 1978

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Bernadette LONG

née le 23 Mai 1950

à GAP (05)

- Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN
 - Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ
 - Deuxième Vice-Président :
 - Troisième Vice-Président :
-
- Secrétaire Général : M. RAMBAUD
-

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université :

- | | | | | | | |
|--|---|------------------|---|---------------------------------|-------------|--|
| MEDECINE | : | Grange - Blanche | - | Directeur | : | Professeur B. SALLE |
| | | Alexis - Carrel | - | Directeur | : | Professeur C. GIROD |
| | | Sud - Ouest | - | Directeur | : | Professeur J. ROBERT |
| | | Lyon - Nord | - | Directeur | : | Professeur J.P. GARIN |
| | | | | Directeur Honoraire | : | Professeur A. BERTOYE |
| | | | | | | |
| Biologie humaine | | | - | Directeur | : | Professeur J.C. CZYBA |
| Techniques de Réadaptation | | | - | Directeur | : | Docteur A. MORGON (Maître de Conférences Agrégé) |
| Sciences Pharmaceutiques | | | - | Directeur | : | Professeur ODDOUX |
| Sciences Odontologiques | | | - | Directeur | : | Docteur R. VINCENT |
| Institut Régional d'Education Physique et Sportive | | | - | Président du Conseil d'U.E.R. : | | |
| | | | | Professeur R. GUILLET | | |
| | | | | Directeur : | M.A. MILLON | |
| | | | | | | |
| Mathématiques | | | - | Directeur | : | Professeur BUCHWALTER |
| Physique | | | - | Directeur | : | Professeur R. UZAN |
| Chimie et Biochimie | | | - | Directeur | : | Professeur J. HUET |
| Sciences de la Nature | | | - | Directeur | : | Professeur J. BRUN |
| Sciences Physiologiques | | | - | Directeur | : | M.R. FONTANGES (Maître de Conférences Agrégé) |
| Institut Universitaire de Technologie n° 1 | | | | Directeur | : | Professeur B. POUYET |
| Institut Universitaire de Technologie n° 2 | | | | Directeur | : | M.J. GALLET |
| | | | | Directeur E.N.S.A.M. | | |
| Observatoire | | | - | Directeur | : | Professeur J.H. BIGAY |
| Physique nucléaire | | | - | Directeur | : | Professeur A. SARAZIN |
| Mécanique | | | - | Directeur | : | Professeur J. MATHIEU |
-

COMPOSITION DU JURY

MM.	le Professeur DUMONT (Président)	U.E.R. Lyon Nord
	le Professeur BERTRAND	U.E.R. Lyon Nord
	le Professeur Agrégé DARGENT	U.E.R. Grange Blanche
Melle	le Professeur Agrégé MOREAU	U.E.R. Lyon Nord
Mme	KARLIN (Docteur ès-Sciences)	

JE DEDIE CETTE THESE A CEUX QUI ME SONT CHERS :

- A LA MEMOIRE DE MA GRAND - MERE
- A MON GRAND - PERE
- A MES PARENTS
- A MON FRERE, MA SOEUR ET MON BEAU - FRERE
- A MA FAMILLE
- A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DUMONT

Il a bien voulu nous confier le sujet de ce travail. Nous avons été sensible à la confiance qu'il nous a témoignée.

Dans son Service, nous avons bénéficié de son enseignement et nous avons pu apprécier sa bienveillance pour tous.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait de présider notre Jury.

Qu'il trouve ici l'expression du respect et de la gratitude que nous lui devons.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur BERTRAND

Nous avons été très sensible à l'amabilité de son accueil et à l'intérêt qu'il a témoigné pour notre travail.

Nous le remercions d'accepter de nous juger et l'assurons de nos sentiments très respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé DARGENT

Sa présence dans notre Jury nous honore et nous le remercions.

Etudiante, nous avons pu bénéficier de son enseignement d'une grande valeur.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Mademoiselle le Professeur Agrégé MOREAU

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

Qu'il nous soit permis de la remercier très vivement.

Madame KARLIN

Elle nous a fait l'honneur d'accepter de siéger dans notre Jury.

*C'est à elle que nous devons l'essence même de ce travail.
Elle nous a permis de reprendre les éléments d'une première enquête dont elle a été l'instigatrice et c'est dans son service qu'ont été pratiqués tous nos dosages.*

Elle ne nous a ménagé ni son temps ni ses conseils.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

JE REMERCIE TOUTES LES PERSONNES QUI ONT COLLABORE
A CE TRAVAIL, ET TOUT PARTICULIEREMENT :

- Mademoiselle le Docteur BOURGEAY,
- Madame TURBA,
- Le Personnel du Service de Vitaminologie de l'INSTITUT PASTEUR,
- Le Personnel de la consultation du Service de Mr le Professeur DUMONT,
- Toutes les femmes qui se sont prêtées aux dosages.

P L A N

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE - GENERALITES SUR LES CONTRA- CEPTIFS ORAUX ET L'ACIDE FOLIQUE.	3
I - LES CONTRACEPTIFS ORAUX	4
1/ Historique	4
2/ Rappels biochimiques	4
3/ Mode d'administration	7
4/ Mode d'action	8
5/ Effets secondaires	8
6/ Présentation des différentes spécialités	9
II - L'ACIDE FOLIQUE	10
1/ Structure	10
2/ Métabolisme	10
3/ Rôle biologique	11
4/ Carences en acide folique	12
DEUXIEME PARTIE - L'ENQUETE	15
I - POPULATION ETUDIEE	16
1/ Ses caractères	16
2/ Les paramètres étudiés	17
3/ Les dosages effectués	17
4/ Les témoins	18
II - METHODES DE DOSAGES DE L'ACIDE FOLIQUE ...	19
1/ Méthodes couramment employées	19
2/ Méthodes de dosage utilisées dans cette étude ..	24
3/ Taux normaux d'acide folique	25
III - RESULTATS	27
COMMENTAIRES	44
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE	51

INTRODUCTION

L'importance du problème de la régulation des naissances et la diffusion des produits contraceptifs, font de la contraception féminine par voie orale, un des événements médicaux et médico-sociologiques les plus marquants de notre temps.

Depuis qu'ils sont utilisés à titre contraceptif (PINCUS 1956), les oestro-progestatifs ont été et continuent d'être rendus responsables de nombreux troubles, alors que, seule méthode contraceptive totalement efficace à l'heure actuelle, ils rendent de ce fait, de nombreux et précieux services.

Tous les auteurs s'accordent sur l'existence de troubles du métabolisme lipidique ou glucidique liés à la prise d'oestro-progestatifs. Il n'est pas surprenant que la "pilule" ait été impliquée dans les troubles du métabolisme des vitamines dont on connaît le rôle primordial pour l'organisme.

SHOJANIA consacre, dès 1968, de nombreux travaux à l'étude de l'incidence de la prise d'oestro-progestatifs sur le métabolisme d'une vitamine du groupe B, l'acide folique. A la suite, de nombreux auteurs publient à ce sujet.

Devant le caractère souvent contradictoire des données de la littérature, ils nous a semblé intéressant d'apporter, par cette étude des taux sanguins de folates chez 100 femmes prenant des contraceptifs oraux, une contribution à l'étude de l'effet des contraceptifs oraux sur cette vitamine.

Ce travail a été mené conjointement et à leur initiative dans le service de vitaminologie de l'Institut Pasteur (Madame KARLIN) et dans le service de Monsieur le Professeur DUMONT à l'hôpital de la Croix-Rousse. Il fait suite à une enquête effectuée préalablement par Madame KARLIN à l'Institut Pasteur sur une quarantaine de cas, qui sont repris ici.

Nous diviserons notre travail en deux parties :

. Tout d'abord, nous ferons un bref rappel des notions fondamentales concernant les contraceptifs oraux et l'acide folique ;

. Dans un second temps, nous présenterons, après avoir décrit nos méthodes d'étude, les résultats de notre enquête, à savoir les taux sanguins d'acide folique chez des femmes sous contraceptifs oraux en les comparant à ceux de témoins, qui nous permettent de définir un taux de référence que nous considérons comme normal.

. Nous commenterons les résultats obtenus à la lumière des données de la littérature.

. Dans notre conclusion, nous tenterons d'interpréter les résultats.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES SUR LES CONTRACEPTIFS ORAUX
ET L'ACIDE FOLIQUE

I - LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1/ HISTORIQUE

C'est une notion établie depuis longtemps que le corps jaune fonctionnel inhibe l'ovulation. Ainsi le principe de la méthode anticonceptionnelle était découvert et HABERLANDT en eut le premier l'intuition. La progestérone est isolée en 1934.

C'est en 1937 que KURZROK remarqua que, lorsque le corps jaune ne se formait pas, l'endomètre ne subissait pas de transformation progestative et il eut l'idée qu'en rendant les cycles anovulaires par un procédé approprié, on pouvait mettre au point une méthode de contraception. Ce résultat pouvait être obtenu par l'administration d'oestrogènes.

De l'ensemble de ces observations, il était possible de déduire que deux catégories de substance étaient susceptibles de bloquer l'ovulation : la progestérone et les substances progestatives d'une part, les oestrogènes d'autre part.

Les premiers essais par l'administration orale de progestatifs furent commencés par ROCK, GARCIA et PINCUS en 1952 et rapportés au 5ème Congrès du Contrôle des Naissances en 1955 à Tokyo. L'ingestion quotidienne de 300 mg de progestatifs a néanmoins l'inconvénient d'entraîner de petites métrorragies et on peut palier cela par l'administration d'oestrogènes.

Ultérieurement, ils remplacèrent les progestatifs par les 19 norstéroïdes (noréthynodrel, noréthindrone), et le 17 α éthyl 19 nor-testostérone. PINCUS réalisa à Porto Rico une expérience sur une grande échelle avec le noréthynodrel.

2/ RAPPELS BIOCHIMIQUES

Actuellement, on dispose d'une grande variété de progestatifs et d'oestrogènes dont nous allons passer en revue les principaux.

Nous rappellerons brièvement les structures des différents progestagènes et oestrogènes entrant dans la composition des contraceptifs oraux. On sait que, en modifiant la structure d'un stéroïde, le chimiste est capable de lui conférer des propriétés pharmacologiques en renforçant certains effets et en en diminuant d'autres.

a) Les progestagènes de synthèse :

On distingue 3 classes chimiques :

- dérivés du 19 - norandrostane dont le chef de file est l'éthinyl 19 nortestostérone,

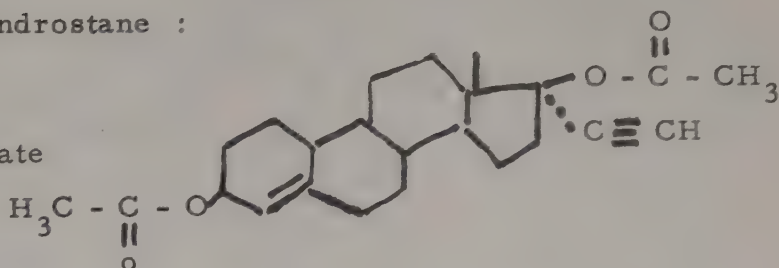
- dérivés de l'androstane dont le chef de file est l'éthinyl testostérone.

- dérivés du prégénane dont le chef de file est la progestérone.

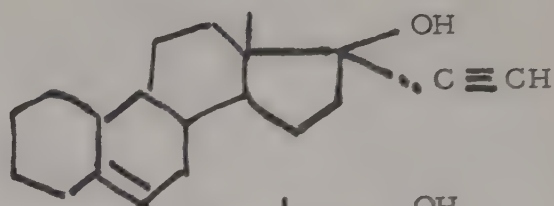
Nous rappelons ici leur structure et leur date de découverte :

. Dérivés du 19 norandrostane :

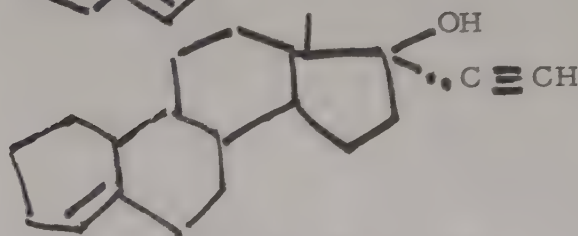
Ethinodiol diacétate
(1959)



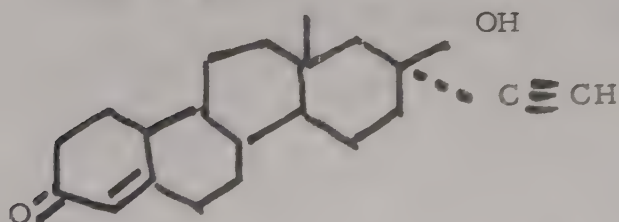
Ethinyl 5 Estrénol
(1961)



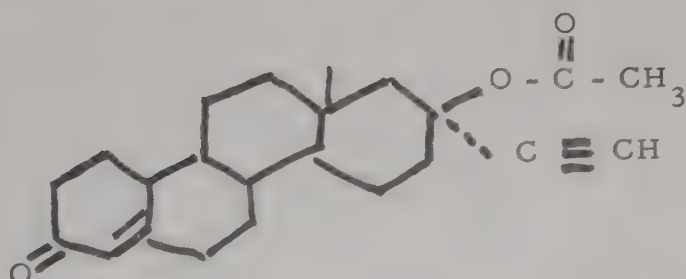
Lynestrénol
(1959)



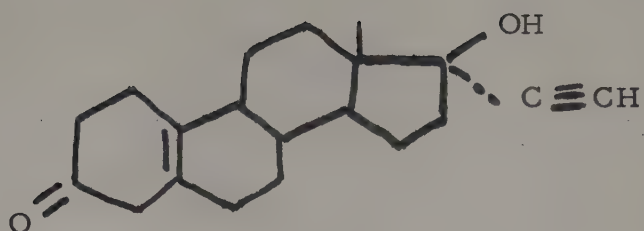
Noréthistérone
(1952)



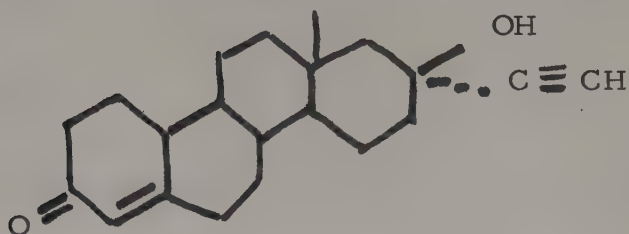
Noréthistérone acétate
(1956)



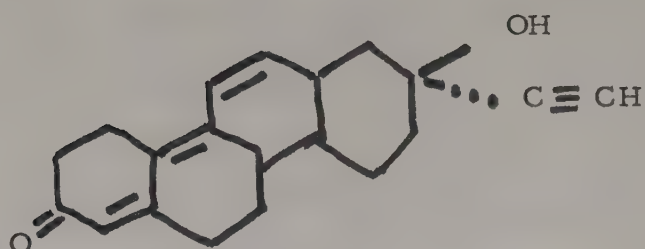
Noréthynodrel
(1953)



Norgestrel
(1962)

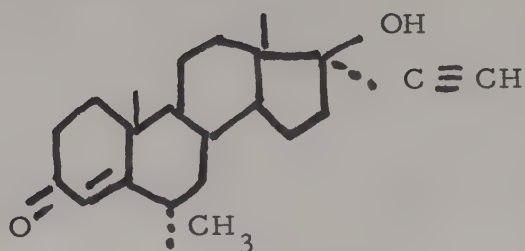


Norgestriénone
(1963)



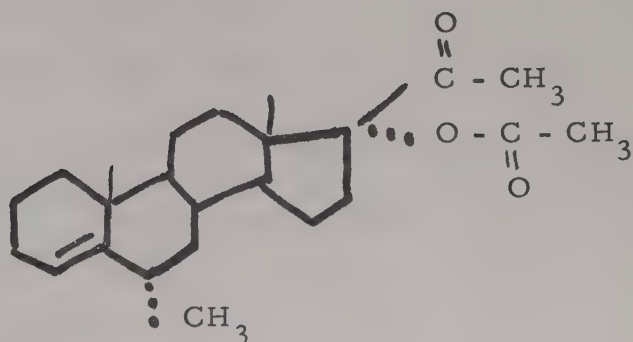
. Dérivés de l'androstane :

Diméthistérone
(1957)

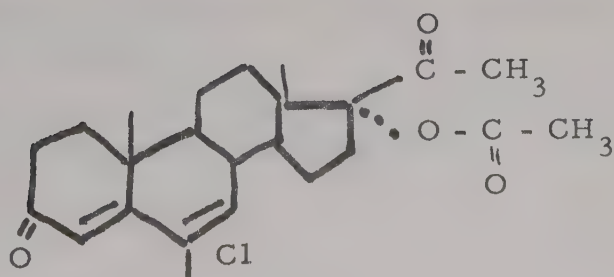


. Dérivés du prégnane :

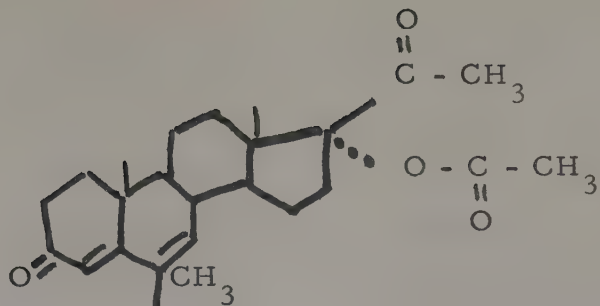
Anagestone acétate
(1963)



Chlormadinone acétate
(1958)



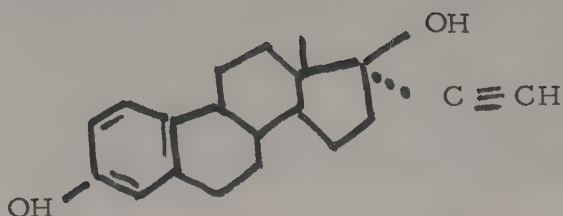
Mégestrol acétate
(1958)



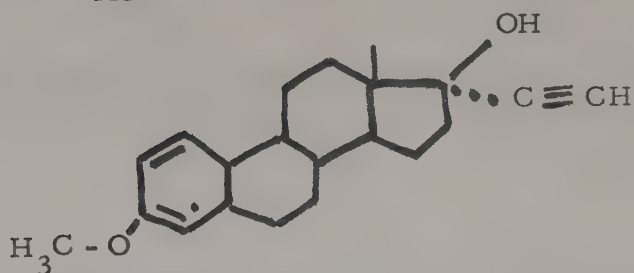
b) Les oestrogènes :

Ils sont au nombre de deux :

Ethinylestradiol
(E O)



Mestranol
(M E)



3/ MODE D'ADMINISTRATION

Il existe deux modes de prescription des oestroprogestatifs :
la méthode combinée et la méthode séquentielle.

- La méthode combinée : seule méthode efficace à 100 %.

Chaque comprimé contient un progestatif et un oestrogène.
Il existe deux modes de prescription : soit prise d'un comprimé pendant 21 jours suivis d'une interruption thérapeutique de 7 jours, soit 22 jours de traitement avec interruption de 6 jours.

- La méthode séquentielle :

C'est une méthode moins efficace que la précédente ; elle ne doit son efficacité qu'aux oestrogènes.

On administre pendant 21 ou 22 jours, 100 γ d'oestrogènes et pendant les 6 derniers jours on y ajoute un progestatif.

4/ MODE D'ACTION

L'effet anticonceptionnel des oestroprogestatifs relève d'une action conjuguée et simultanée à différents niveaux, l'association oestroprogestative permettant de réduire les effets secondaires indésirables de chaque produit.

. Essentiellement, il y a blocage de l'ovulation par inhibition et blocage des mécanismes de sécrétion des gonadostimulines hypophysaires, FSH et LH. Le progestatif de synthèse abolit en particulier le pic de sécrétion préovulatoire de LH, indispensable pour entraîner l'ovulation.

. Altération de l'endomètre : qui est rapidement rendu peu apte à la nidation, par atrophie et insuffisance de maturation de la muqueuse.

. Altération de la glaire cervicale : dont la sécrétion est modifiée, le mucus devenant réfractaire à la pénétration des spermatozoïdes.

5/ LES EFFETS SECONDAIRES DES CONTRACEPTIFS ORAUX

A l'heure actuelle, il semble bien établi que chez une femme en bonne santé, la contraception hormonale est dépourvue de tout risque important. Des inconnus subsistent cependant sur la responsabilité directe des oestroprogestatifs vis-à-vis d'un certain nombre d'affections, d'incidents ou de perturbations métaboliques constatés en cours de traitement. Il est donc justifié de s'en tenir à une attitude prudente dans un certain nombre de cas, et la contraception hormonale est ainsi actuellement contre-indiquée ou déconseillée :

- en cas d'antécédents thrombo-emboliques chez les femmes présentant des signes de stase veineuse importante et a fortiori comme méthode anticonceptionnelle chez les cardiaques ;

- en présence d'une hypertension artérielle, même modérée ;

- chez les diabétiques mais aussi en cas de diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et chez les obèses, et dans les hyperlipidémies familiales ;

- chez les femmes ayant déjà eu des épisodes de dépression nerveuse ; en cas de comitialité, par crainte d'une éventuelle action facilitante ;

- d'une façon générale, dans toutes les indications psychiatriques, du fait de la difficulté de s'assurer de la prise régulière du médicament ;

- en cas d'hépatite récente et surtout si on a la notion d'ictère cholestasique ou d'un simple prurit au cours d'une grossesse antérieure ;

- de même dans les affections vasculo-rénales contre indiquant une nouvelle grossesse car on manque encore de preuve formelle de l'inocuité des oestroprogestatifs de synthèse vis-à-vis du rein ;

- enfin, contre indication formelle en présence d'un cancer du sein ou de la sphère gynécologique.

6/ LES SPECIALITES DISPONIBLES EN FRANCE

a) Méthode combinée :

SPECIALITE	PROGESTATIF	OESTROGENE	Nombre de comprimés	CLIMAT
Anovlar 21	Acétate de Noréthistérone 4 mg	E O 50 Y	21	progestatif dominant
Gynophase	Acétate de Noréthistérone 1 mg 11 j. puis 2 mg 10 j.	E O 50 Y	21	
Gynostat	Noréthistérone 1,5 mg	E O 60 Y	21+7 placebos	
Gynovlane	Acétate de Noréthistérone 2 mg	E O 50 Y	21	progestatif dominant
Lyndiol 2,5	Lynestrénol 2,5 mg	M E 75 Y	22	
Millianovlar	Acétate de Noréthistérone 1 mg	E O 50 Y	21	faiblement dosé
Nor 50	Noréthistérone 1 mg	M E 50 Y	21	faiblement dosé
Noracycline	Lynestrénol 2,5 mg	M E 75 Y	22	
O V 28	Ethinyl 5 estrénol 2,5 mg	M E 75 Y	22+6 placebos	
Ovariostat	Lynestrénol 2,5 mg	M E 75 Y	22	
Ovulène 50	Diacétate Ethynodiol 1 mg	E O 50 Y	21	faiblement dosé
Planor	Norgestriénone 2 mg	E O 50 Y	21	progestatif dominant
Relovis	Acétate de quingestanol 0,5 mg	E O 50 Y	21	faiblement dosé
Stédiril	Norgestrel 0,5 mg	E O 50 Y	21	faiblement dosé, climat mixte

b) Méthode séquentielle :

Ovanon	-	M E 80 Y	7 cp.	
	- Lynestrénol 2,5 mg	M E 75 Y	15 cp.	
Norquentiel	-	E O 100 Y	15 cp.	
	- Noréthistérone 5 mg	E O 100 Y	6 cp.	

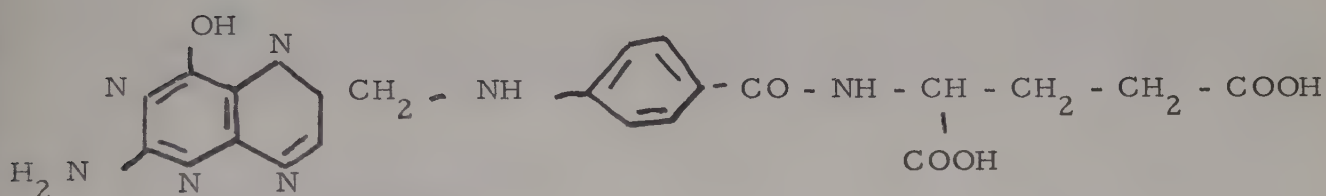
II - L'ACIDE FOLIQUE

L'acide folique ou vitamine Bc ou vitamine M fait partie des vitamines hydrosolubles. C'est le chef de file d'un groupe de composés actifs sur la croissance de *Lactobacillus caséi*, *Streptococcus faecalis* et *Pediococcus cerevisiae*, désignés sous le nom de folates.

1/ STRUCTURE

La molécule de synthèse est l'acide ptéroylglutamique. Elle est constituée par l'union du 2 amino 4 hydroxyptéridine et de l'acide paraaminobenzoïque avec l'acide glutamique.

Sa formule développée est la suivante :



Par addition d'un ou plusieurs maillons glutamiques à l'acide ptéroylglutamique, on obtient des monoglutamates et polyglutamates possédant 3 à 7 résidus d'acide glutamique.

2/ METABOLISME

a) Source :

L'acide folique est essentiellement fourni à l'organisme par l'alimentation. Les sources les plus importantes en folates sont les légumes frais (épinards, persil, asperges, choux), les abats (foie, rein), la levure de bière, les noix, les graines de soja.

Les folates végétaux sont en général des polyglutamates. Les folates d'origine animale sont des tétrahydrofolates.

Il est à signaler que l'ébullition, la mise en conserve détruisent 50 à 80 % de l'activité folique des légumes. D'autre part, certaines bactéries peuvent réaliser sa biosynthèse telle *Bacillus Subtilis*.

b) Les besoins :

La quantité en folates ingérée quotidiennement, bien qu'estimée de 50 à 1 500 ng/jour selon les auteurs, est largement supérieure aux besoins normaux de l'organisme qui seraient de 25 à 100 ng/jour. Nous retiendrons le chiffre de 200 ng/jour, avancé par l'O.M.S.

Les réserves totales de l'organisme en acide folique sont évaluées à 7 mg et seraient suffisantes pour un mois (HERBERT, ZALUSKY).

c) Absorption :

L'absorption de l'acide ptéroylglutamique et des polyglutamates d'origine alimentaire s'effectue au niveau de l'intestin grêle, et surtout du jejunum et de l'iléon (GIRWOOD).

Les folates ingérés sont sous l'action d'une Bc conjugase, présente dans le pancréas et l'intestin grêle transformés en monoglutamates. Leur transformation en formes actives (dérivés tétrahydrofoliques) se fait dans le foie en présence de vitamine C et de vitamine B 12.

3/ ROLE BIOLOGIQUE

L'acide folique intervient dans la synthèse de l'acide ribonucléique et de l'acide désoxyribonucléique. Il est en effet un cofacteur essentiel de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques ; il intervient comme donneur de radicaux méthyl, hydroxyméthyl et formyl dans le métabolisme de protéines.

L'acide tétrahydrofolique joue un rôle dans le métabolisme de l'Histidine. Il existe des interrelations avec le métabolisme de la méthionine. L'action de l'acide folique paraît intimement liée à celle de deux autres vitamines : la vitamine B 12 et la vitamine C.

Certains pensent à ce propos que l'acide ascorbique favorise la réduction de l'acide folique en acide tétrahydrofolique, d'autres que la vitamine C se borne à maintenir les folates à l'état réduit. La présence de la vitamine B 12 est en effet indispensable à la libération de l'acide tétrahydrofolique à partir des méthyltétrahydrofolates. On ne peut donc parler de carence folique primitive que s'il n'y a pas de déficit en vitamine B 12.

4/ LES CARENCES EN ACIDE FOLIQUE

On parle de déficit en acide folique quand le taux sérique de folates est inférieur à 3 ng/ml ou quand le taux de folates dans les hématies est inférieur à 170 ng/ml. A ces taux, il y a suspicion de carence en folates, mais pour pouvoir l'affirmer, il est nécessaire d'éliminer une carence en vitamine B 12 et d'autre part, d'étudier le sang périphérique et la moëlle osseuse. En effet, les carences en acide folique retentissent sur les cellules à différenciation rapide, les anomalies les plus sévères étant celles des tissus hématopoiétiques. Ces anomalies hématologiques sont les mêmes que celles entraînées par une carence en vitamine B 12.

a) Les effets d'une carence en acide folique

- Dans le sang périphérique :

. Les globules rouges : on note une anémie, autour de 2 millions de globules rouges par mm³, avec macrocytose, hyperchromie, les taux d'hématocrite sont normaux. La courbe de Price-Jones est très étalée et déviée vers la droite. Il existe deux populations d'érythrocytes : les mégaloctytes pathologiques et un contingent d'érythrocytes normaux et de microcytes. Il existe aussi une poikilocytose avec anisocytose. On trouve des corps de Jolly, témoins de la caryorrhexie et passage de mégaloctytes acidophiles ou polychromatophiles.

. Les globules blancs : leur nombre peut être abaissé. COOKE et PONDER ont décrit des polynucléaires géants à noyau hypersegmenté, les macropolycytes. Il existe aussi un passage d'éléments myéloïdes dans le sang.

. Les plaquettes : elles peuvent aussi être diminuées mais de façon plus modérée et plus inconstante.

- Dans la moëlle osseuse :

Le caractère essentiel de cette lignée pathologique montré par BESSIS réside en un vieillissement précoce du cytoplasme associé à une relative jeunesse du noyau. Le blocage des mitoses de maturation entraîne un retard d'évolution nucléaire.

Le promégaloctyte est la cellule la plus abondante de taille supérieure au proérythroblast avec cytoplasme basophile ; son noyau est le siège de mitoses homoplastiques et hémoplastiques. Sa structure chromatinienne est plus fine et son cytoplasme plus abondant que ceux du proérythroblast.

Le mégalo-blaste basophile dérive de la mitose homoplastique du promégalo-blaste. Son diamètre est voisin de celui de l'érythro-blaste basophile, mais la chromatine disposée en granulations fines et régulières réalise l'aspect du "noyau perlé". C'est à ce stade que se produit le ralentissement des mitoses ; le mégalo-blaste basophile, s'il ne subit pas rapidement la première mitose de maturation accroît son cytoplasme qui se charge en hémoglobine et prend une teinte polychromatophile.

Si la première mitose ne se fait pas, le noyau subit déjà le phénomène de caryorrhéxie. Après la première mitose de maturation, le mégalo-blaste polychromatophile est d'une taille plus petite, 9 μ . De toute façon, les deux autres mitoses de maturation ne se produisant pas, la dégénérescence nucléaire va apparaître, le noyau se morcelle irrégulièrement, la chromatine se condense en boules, ce sont les boules de chromatine que l'on retrouve dans les érythrocytes sous le nom de corps de JOLLY. Comme le volume nucléaire n'a pas été réduit par les mitoses de maturation, l'expulsion du noyau est un phénomène difficile à réaliser et qui se produit plus lentement, entraînant l'anémie.

La lignée granuleuse est caractérisée par la présence de métamyélocytes géants. Les mégacaryocytes sont eux aussi augmentés de volume et présentent un noyau polylobé.

- D'autres tissus peuvent être atteints :

En particulier, la langue, le tractus génito-urinaire, la peau, où peuvent apparaître une pigmentation excessive et une atrophie (GOUGH).

Le déficit en acide folique peut entraîner des troubles de la croissance chez les jeunes enfants (WATSON et WILLIAMS).

b) Les causes de carence en acide folique sont variées.

Nous citerons :

- Les causes gastroentérologiques :

- . exclusion ou résection du jejunum,
- . malabsorption, en rapport avec une affection de la muqueuse de l'intestin grêle,
- . parasitose, maladie coeliaque, maladie de Wipple, sclérodermie, sprue tropicale, amylose, syndrome carcinoïde, entérite,
- . gastrectomie (Watter - Mollin - Deller),
- . Cirrhose.

- La réduction des apports :

se voit surtout dans les pays tropicaux, est rare en Europe, citons simplement l'anémie mégalo-blastique de l'enfant nourri au lait de chèvre (NAVARRO) et la cuisson prolongée des aliments dans de grandes quantités d'eau, qui détruit l'acide folique dans les pays anglo-saxons.

On peut parler des défauts d'apport chez les personnes de niveau socio-économique bas ou chez les jeunes femmes réduisant volontairement leur alimentation par peur d'une prise de poids excessive.

- Accroissement des besoins :

- . grossesse,
- . anémies hémolytiques, congénitales ou acquises (CHANARIN),
- . anémies sidéroblastiques (DACIE),
- . néoplasmes et syndromes myéloprolifératifs (GUILLET et KARLIN).

- Par ailleurs, citons :

- . déficit chez les prématurés et le nouveau-né (GRAY - LUHBY),
- . les dermatoses étendues (KNOWLES),
- . l'arthrite rhumatoïde (GOUGH),
- . quelques observations dans les hyperthyroïdes.

- Les antagonistes de l'acide folique :

- . Les sulfamides sont les plus anciennement connus,
- . l'alcool,
- . les antimétabolites (tels que la méthotrexate),
- . les antiépileptiques (SPRAY, WITTS, BOKER),
- . un antipaludéen (le Malocide),
- . les contraceptifs oraux : peuvent-ils être cause de déficit en acide folique ? Tel est le problème que nous étudierons dans ce travail.

DEUXIEME PARTIE

L'ENQUETE

I - LA POPULATION ETUDIEE

Elle se compose de 100 femmes âgées de 19 à 45 ans, prenant un traitement contraceptif oral.

Il s'agit pour 47 d'entre elles, de femmes qui se sont prêtées à des contrôles dans le service de vitaminologie de l'Institut Pasteur (Madame KARLIN), pour les 53 autres, de femmes régulièrement suivies dans le service de contraception de Monsieur le Professeur DUMONT (Hôpital de la Croix-Rousse). Pour ces dernières, nous avons convoqué, parmi les femmes utilisant la "pilule" comme méthode contraceptive, celles qui l'utilisaient depuis au moins 2 ans. Il est à noter qu'une femme sur trois seulement a répondu à la convocation et est venue un matin à jeûn dans le service pour que les prélèvements y soient effectués.

1/ CARACTERES DE CETTE POPULATION

Nous avons divisé cette population en quatre groupes :

- en fonction de la durée de la prise du contraceptif oral, quel qu'il soit, nous avons défini 4 sous-groupes :

- . un groupe de 22 femmes prenant un contraceptif oral depuis moins de 6 mois,
- . un groupe de 11 femmes sous oestroprogestatif, entre 6 mois et 1 an.

Toutes ces femmes proviennent des premières recherches de Madame KARLIN.

- . un groupe de 27 femmes, sous oestroprogestatifs entre 1 an et 3 ans.

(8 d'entre elles proviennent de l'Institut Pasteur, les autres du service du Professeur Dumont).

- . un groupe de 40 femmes, sous oestroprogestatifs pendant plus de 3 ans.

(34 d'entre elles proviennent du service du Professeur Dumont).

Notons que nous avons rencontré 5 cas de prise de contraceptif oral de 7 ou 8 ans, de manière continue.

- en fonction de la nature du contraceptif oral utilisé, quelle que soit sa durée d'utilisation, nous avons pu distinguer 2 groupes :

- . un groupe de 76 femmes, prenant du Stédiril,
- . un groupe de 24 femmes, prenant un contraceptif oral autre que le Stédiril :
 - . Ovulène : 7 cas,
 - . Gynovlane : 8 cas,
 - . Millianovlar : 6 cas,
 - . Ovanon : 2 cas,
 - . Gynostat : 1 cas.

2/ LES PARAMETRES ETUDIES

Chez chacune de ces femmes, nous avons fait préciser :

- les habitudes alimentaires :

- . le nombre de repas par jour,
- . la consommation de viande : combien de fois par jour,
- . la consommation de légumes frais : combien de fois par semaine,

Le mode nutritionnel est un reflet direct de l'apport en acide folique. Ce facteur semble d'autre part être lié au niveau socio-économique.

- les troubles digestifs qui traduisent une malabsorption :

- . diarrhée, vomissements, intervention chirurgicale sur le tube digestif, etc ...

3/ LES DOSAGES EFFECTUES

Nous avons effectué chez chacune de ces femmes les déterminations suivantes :

- taux de folates sériques,
- taux de folates dans le sang total,
- taux de folates dans les hématies,
- taux d'hématocrite,
- taux de vitamine B 12, pour les 53 femmes suivies dans le service du Professeur Dumont et pour les 41 témoins.

Les prélèvements ont été effectués soit à l'Institut Pasteur, soit dans le service de contraception de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

Les dosages ont tous été effectués dans le service de vitaminologie de l'Institut Pasteur (Madame KARLIN, Mademoiselle BOURGEAY).

4/ LES TEMOINS

Nous avons utilisé, à titre de référence, une série de 41 femmes ne prenant pas de contraceptifs oraux, prises au hasard parmi les donneuses de sang du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon, chez lesquelles les mêmes dosages avaient été préalablement effectués par Madame KARLIN en 1969.

Ces femmes étaient âgées de 19 à 45 ans, tranche d'âge recouvrant exactement la population étudiée dans notre enquête. Elles étaient supposées en bonne santé et avaient des taux d'hématocrite et de vitamine B 12 normaux.

II - METHODES DE DOSAGES DE L'ACIDE FOLIQUE

La multiplicité des composés de l'acide folique, l'imprécision de leur exacte identification expliquent l'arsenal de dosages, aussi bien directs qu'indirects, que l'on peut utiliser.

1/ METHODES COURAMMENT EMPLOYEES

. Méthodes directes

- . dosage de l'activité folique dans le sérum et dans les tissus.
- . test d'élimination urinaire après charge orale.
- . clearance de l'acide folique.

. Tests métaboliques

- . test utilisant l'acide formimino-glutamique ou FIGLU.
- . mesure de l'excrétion de l'acide urocanique.
- . emploi de l'histidine marquée.

. Tests indirects

- . épreuve thérapeutique.
- . étude de la sphère gastro-intestinale.

A/ Méthodes directes -

a) Dosage de l'activité folique du sérum :

On utilise des méthodes microbiologiques qui ne dosent pas un produit défini mais qui, en général, mesurent l' "activité folique" du sérum.

On a employé successivement :

- Streptococcus faecalis,
- Leuconostoc citrovorum,
- et Lactobacillus casei.

. Streptococcus faecalis répond uniquement aux monoglutamates et à l'acide folique proprement dit. GROSSOWICZ, qui a étudié l'activité folique des différents microorganismes pour un lot de témoins

identiques, avance pour *Streptococcus faecalis* le taux moyen de 0,75 ng/ml.

. Pour *Leuconostoc citrovorum*, qui est spécifique de l'acide N₅ formyl-tétrahydrofolique, GROSSOWICZ propose un taux moyen de 0,4 ng/ml.

. *Lactobacillus casei* est le plus employé des trois, car il paraît sensible aussi bien aux formes réduites de l'acide ptéroylglutamique, qu'aux polyglutamates, en particulier les triglutamates ; le taux moyen donné par GROSSOWICZ est ici de 8,3 ng/ml.

Les résultats moyens normaux des différents laboratoires sont assez variables. Ces différences paraissent être imputables à la technique de prélèvement que certains (comme Madame KARLIN) préconisent à jeûn, à la façon de repiquer *Lactobacillus casei*, voire au nettoyage de la verrerie.

b) Dosage de l'activité folique des tissus :

Le tissu le plus facilement explorable étant le sang, le premier dosage de l'acide folique dans les tissus fut le dosage des folates dans le sang, réalisé par TOENNIS.

Le taux de folates dans les hématies se déduit des taux de folates sériques et dans le sang total selon la formule de COOPER et LOWENSTEIN :

$$\text{Folates des hématies} = \frac{\text{Folates du ST} - \text{Folates SS}}{\text{Hématocrite}} + \text{Folates SS}$$

(ST = Sang Total - SS = Sérum Sanguin)

On connaît actuellement 3 méthodes principalement utilisées pour traiter le sang total :

- la technique de GROSSOWICZ,
- la technique de HANZEN,
- la technique de HOFFBRAND.

On obtient les meilleurs résultats par la technique de HOFFBRAND.

Les taux moyens là aussi varient beaucoup selon les techniques utilisées.

L'importance de ce dosage est évidente, puisqu'il reflète précisément le capital folique que l'organisme peut mettre à la disposition des organes hématopoïétiques.

c) Test d'élimination urinaire :

SWENSEND puis GIRWOOD ont montré qu'après l'administration d'une dose test de 5 mg d'acide ptéroylglutamique, l'excrétion urinaire de cette vitamine était nettement diminuée, en cas de déficience folique ; en partant du principe qu'un organisme privé d'une substance donnée retient une grande partie de cette substance lorsqu'elle lui est offerte, le test doit montrer un pourcentage d'élimination inférieur à 30 % pour être positif.

d) La clearance de l'acide folique :

Cette technique fut mise au point par CHANARIN et ANDERSON. Après une injection intra-veineuse de 15 ng/kg d'acide ptéroylglutamique, on mesure la concentration sérique de l'acide folique 3 minutes, 15 minutes, 30 minutes après l'injection.

Les taux varient de 21 à 80 ng/ml à la 30ème minute chez les sujets normaux. L'augmentation du taux de clearance, c'est-à-dire la disparition plus rapide de l'activité folique du sérum, est considérée par les auteurs comme un signe de carence.

B/ Tests métaboliques -

a) Test au FIGLU :

En cas de carence folique, la dégradation de l'histidine ne peut se poursuivre jusqu'à l'acide L glutamique, mais s'arrête au stade de l'acide formimino-glutamique (FIGLU).

Ce test consiste à mesurer l'excrétion urinaire du FIGLU après une dose de charge d'histidine que JARLIER estime de 20 g pour 1,73 m².

Les pourcentages normaux des adultes après charge, restent voisins de 20 mg/24 heures, pour 2 mg avant charge.

Il semble qu'une carence en acide folique s'accompagne constamment d'un test au FIGLU positif. Mais une élimination urinaire d'acide formimino-glutamique augmentée peut se voir aussi dans les carences en vitamine B 12 (MOLLIN et HOFFBRAND). Ce test est aussi positif en cas de cirrhose (CARTER), de sarcoïdose (KOHN) ou pendant la grossesse (Madame KARLIN).

b) Excrétion de l'acide urocanique :

L'acide urocanique est un dérivé de l'histidine et un précurseur du FIGLU qui serait, selon CHANARIN et BENETT, éliminé parfois seul et de façon importante, après une charge à l'histidine en cas de déficience folique, l'augmentation du FIGLU entraînant peut-être un bloc en amont.

Ces auteurs préconisent de mesurer l'excrétion combinée des deux métabolites, avec la méthode enzymatique de SILVERMANN et GARDINER.

c) Emploi de l'histidine marquée :

Après injection intra-veineuse d'une dose donnée d'histidine marquée au Carbone 14, on retrouve ce carbone radioactif sous forme de CO₂ marqué dans l'air expiré par le patient après transformation en FIGLU puis tétrahydrofolates.

Chez les sujets non carencés, la radioactivité totale par heure est égale à 1 % de celle donnée. Elle est de 0,1 % seulement chez les sujets carencés.

C/ TESTS INDIRECTS -

a) Epreuve thérapeutique :

En présence d'une anémie mégalo-blastique qui ne réagit pas convenablement à des doses thérapeutiques de vitamines B 12, il est maintenant courant de donner de l'acide ptéroylglutamique de synthèse, tandis que le même régime alimentaire, si possible, est maintenu.

Une crise réticulocytaire et une disparition progressive de la mégalo-cytose périphérique est un bon test de carence folique.

b) Investigation du tractus digestif :

- dosage direct de la Vitamine B 12,
- étude de la sécrétion gastrique à la recherche d'une achlorhydrie affirmant ou infirmant le Biermer.
- étude des selles : étude de leur poids, de la stéatorrhée, de la créatorrhée, examen parasitologique.
- étude de la malabsorption.

- dosage du fer sérique,
- calcémie.
- hyperglycémie provoquée -per os-.
- test du transit : ingestion d'acide oléique marqué étudiant l'absorption des graisses.
- étude radiologique : transit du grêle à la recherche d'une dilution de l'index baryté et d'un transit accéléré.
- biopsie et étude anatomopathologique recherchant l'atrophie des villosités.

DISCUSSION -

Devant la multiplicité des tests, il convient de déterminer quels sont les plus précoces et les plus facilement réalisables pour détecter une carence folique. Bien qu'en milieu hospitalier les tests indirects ne soient pas négligés, la préséance va naturellement aux tests directs qui sont, sans conteste, les plus sensibles.

Parmi eux, le dosage de l'activité folique du sérum est le test le plus simple et qui rend le plus précocément compte d'une carence.

Par ailleurs, si l'on admet que le taux sérique des folates représente la quantité de folates fournis au plasma par les réserves tissulaires, les formes métaboliquement actives étant maintenues à un taux normal jusqu'à épuisement des réserves, on peut penser que ce sont les estimations du taux des folates dans les hématies qui donnent l'évaluation quantitative la meilleure de la sévérité et de la durée de la déficience en acide folique.

La clearance de l'acide folique est certainement une technique plus précise, mais de réalisation pratique plus compliquée.

C'est pourquoi nous avons éliminé pour cette étude, les tests métaboliques ainsi que les tests indirects, et nous nous sommes contentés de doser chez nos malades, l'activité folique du sérum, du sang total et donc des hématies.

2/ METHODES DE DOSAGES UTILISEES DANS CETTE ETUDE

Nous décrivons ici les méthodes de dosage de l'acide folique, utilisées par le service de vitaminologie de l'Institut Pasteur (Madame KARLIN), qui a réalisé tous les dosages.

- Dosage de l'activité folique dans le sérum sanguin -

. Mode de prélèvement :

Nous avons prélevé 15 ml de sang sur tube sec, sans anticoagulant chez des femmes à jeûn. La technique de traitement du sérum sanguin est celle de HERBERT modifiée : on ajoute extemporanément, à 2 ml de sérum sanguin 8 ml d'eau bidistillée et 2 ml d'une solution tampon-phosphate 0,5 M, contenant 15 mg/ml d'acide ascorbique, car le système tampon phosphate-acide ascorbique stimule la croissance de la souche de *Lactobacillus casei*. On ajuste à pH 6 et on complète le volume à 20 ml d'eau bidistillée.

Après passage à l'autoclave à 117°C, les échantillons sont congelés et conservés à - 20°C jusqu'au jour du dosage.

Après centrifugation et filtration, on obtient des solutions au 1/10°, prêtes pour les dosages microbiologiques.

. Milieu de culture :

C'est le milieu spécial BBL importé des U.S.A. La couche de *Lactobacillus casei* (AT CC 7469) estensemencée tous les 15 jours sur une gélose DIECO.

L'acide ptéroylglutamique de MERCK est employé pour préparer la gamme étalon.

Les tubes à essai sont nettoyés au détergent de MERCK. rincés à l'eau courante et laissés une nuit dans un bain d'acide chlorhydrique, à 1 %. Tous les tubes à essai et les pipettes ne sont utilisés que pour le dosage des folates avec cette souche bactérienne.

- Dosage de l'activité folique dans le sang total -

. Mode de prélèvement :
.....

On prélève, chez une personne à jeûn, 10 ml de sang total dans un flacon contenant 50 mg de citrate de sodium sec.

. Traitement du sang total :
.....

On a utilisé la technique de HOFFBRAND légèrement modifiée. A 4,5 ml d'eau distillée, contenant 19 % d'acide ascorbique, on ajoute 0,5 ml de sang total citraté. On réalise une dilution au 1/40ème et on congèle jusqu'au jour du dosage.

Le jour du dosage, après une décongélation lente, on réalise une dilution au 1/400ème avec du tampon phosphaté 0,1 M à pH 6,1, additionné d'acide ascorbique.

- L'activité folique des hématies est déterminée grâce à la formule de COOPER et LOWENSTEIN, déjà citée.

3/ LES TAUX NORMAUX D'ACIDE FOLIQUE

Voici les résultats de l'activité sérique Lactobacillus caséi donnés par différents auteurs :

. COOPERMANN	: 15,9 ng/ml
. WATERS et MOLLIN	: 9,9 ng/ml
. GROSSOWICZ	: 8,3 ng/ml
. Madame KARLIN	: $9,2 \pm 4,2$ ng/ml dans une

série de 150 hommes et femmes publiée en 1969.

Dans notre étude, le taux sérique de référence établi à partir des 41 femmes témoins est de $8,4 \pm 3,9$ ng/ml.

Pour les folates des hématies, le taux normal retenu par Madame KARLIN est de 325 ng/ml.

Dans notre série témoin, ce taux est de : $342,8 \pm 128,9$ ng/ml.

Pour HOFFBRAND, NEWCOMBE et MOLLIN, le dosage des folates sériques, conjointement avec la détermination de la vitamine B 12, est un test satisfaisant pour déceler un déficit en folates. Cependant, ce sont les folates de globules rouges chez des sujets non carencés en vitamine B 12 qui fournissent, d'après les auteurs, un indice quantitatif précis de la sévérité de la carence et cela, quel que soit le taux de folate du sérum sanguin.

Madame KARLIN, par ses travaux, a confirmé les conclusions de ces auteurs, et nous avons appliqué ces principes à notre enquête. Nous avons dosé les folates sériques et des hématies chez toutes les femmes ; le dosage de vitamine B 12 n'a été effectué que dans 53 % des cas.

Madame KARLIN considère le taux de 3 ng/ml pour les folates sériques et de 170 ng/ml pour les folates des hématies comme limites inférieures de la normale. Au-dessous, il y a suspicion de carence, laquelle est à affirmer par une étude du sang périphérique et de la moëlle.

En ce qui concerne les taux de folates dans le sang total, les valeurs moyennes sont de :

$$129 \pm 35 \text{ ng/ml.}$$

III - RESULTATS

Nous présentons nos résultats sous forme de tableaux qui visualisent les données recueillies auprès des femmes de notre enquête, en fonction de la durée du traitement oestroprogestatif.

Ainsi, nous avons établi quatre tableaux pour les femmes sous contraceptifs oraux et un pour les témoins.

Dans chaque tableau, nous précisons :

- la spécialité d'oestroprogestatifs utilisée,
- l'âge de la femme,
- les habitudes alimentaires :
 - . nombre de repas par jour (R),
 - . consommation de viande par jour (V),
 - . consommation de légumes par semaine (L).
- les taux d'hématocrite,
- l'activité folique :
 - . taux de folates sériques (SS),
 - . taux de folates dans le sang total (ST),
 - . taux de folates dans les globules rouges (GR).

Enfin un dernier tableau récapitulatif regroupe et compare l'ensemble de nos données.

LE TABLEAU N° 1 qui présente les résultats obtenus chez les témoins, nous permet de définir un taux moyen de folates qui est de :

. dans le sérum sanguin :

$8,46 \pm 3,90$ ng/ml avec des variations extrêmes de 2,6 à 20,3 ng/ml

. dans les hématies de :

$342,8 \pm 128,9$ ng/ml avec des variations de 168,6 à 487,3 ng/ml.

Cette série de femmes témoins, âgées de 19 à 45 ans, prises au hasard dans une population féminine ne prenant pas d'oestroprogestatifs, nous a permis d'établir des taux de référence -auxquels nous comparons ceux de la population de notre enquête.

Parmi cette population témoin, deux femmes avaient des taux de folates dans les hématies, inférieurs à 170 ng/ml (de 169,4 et 168,6 ng/ml), avec des folates sériques respectivement de 6,9 et 3,1 ng/ml, donc subnormaux. Dans un troisième cas, le taux de folates sériques est inférieur à 3 ng/ml, taux considéré par de nombreux auteurs comme indice de carence.

Ainsi, sur 41 témoins, supposées en bonne santé et sans troubles cliniques évidents, il existe trois cas de diminution isolée des taux des folates, soit sériques, soit dans les globules rouges.

Dans ces cas, nous ne pouvons retenir la notion de carence, mais simplement de diminutions des taux non significatives.

Il est à noter par ailleurs que tous les dosages de vitamine B 12 pratiqués chez les témoins étaient normaux.

TABLEAU N° 1 - TAUX DES FOLATES SANGUINS CHEZ LES TEMOINS

NUMERO	AGE	S. S.	G. R.	HEM. ^{en} %
1	20	11,5	364,2	45,5
2	21	8,3	306,2	34
3	22	14,8	487,3	37,5
4	33	6,9	169,4	38
5	29	3,5	235,1	37
6	23	4,6	404,0	39
7	32	6,1	298,8	37
8	29	5,2	332,3	34,5
9	21	12,8	347,2	43
10	33	8,7	456,1	38
11	25	9,7	323,1	38
12	36	11,5	324,3	32
13	19	3,6	286,6	39
14	36	3,1	168,6	38
15	20	5,5	448,1	34
16	25	5,1	280,2	40
17	25	6,9	365,6	39
18	23	7,1	279,8	37
19	27	10,8	218,1	38
20	36	12,6	374,4	33
21	36	5,5	238,6	39
22	37	6,7	228,4	39
23	33	2,6	200,7	38
24	42	20,3	393,9	39
25	43	6,8	320,4	38
26	43	17,4	624,4	37
27	45	10,8	298,8	40
28	44	11,5	323,3	38
29	44	10,4	230,9	35
30	44	3,7	303,4	41
31	42	5,3	319,9	39
32	43	8,2	456,1	37
33	43	9,9	301,6	35
34	44	8,5	374,1	37
35	41	15,5	542,1	41
36	43	6,3	276,8	37
37	21	5,5	427,1	41
38	24	7,1	296,2	36
39	32	9,4	442,1	38
40	33	8,7	295,6	38
41	39	8,8	316,6	39,5
Moyennes		8,46 ±	342,8	

Pour les femmes de notre enquête, LE TABLEAU N° 2 qui présente les résultats obtenus chez des femmes prenant des contraceptifs oraux depuis moins de 6 mois, nous permet de définir des taux moyens de folates :

- sériques : $9,5 \pm 4,4$ ng/ml,

- dans les GR : $284,5 \pm 77,6$ ng/ml.

Il s'agit d'une population de femmes très jeunes, de 19 à 28 ans, avec une moyenne d'âge de 21 ans $1/2$, ayant une alimentation souvent peu riche en légumes frais (15 femmes sur 22 ne prennent des légumes frais qu'une à 4 fois par semaine), et ayant malgré tout des taux tout à fait normaux de folates, avec des variations extrêmes de 4,45 à 20,7 pour les folates sériques et de 164,3 à 410,1 pour les folates dans les hématies. Il est à noter un cas de légère diminution des folates dans les hématies avec des taux de folates sériques normaux (164,3 ng/ml - 5,85 ng/ml).

**TABLEAU N° 2 - RESULTATS CONCERNANT LES FEMMES SOUS
CONTRACEPTIFS ORAUX DEPUIS MOINS DE 6 MOIS**

SPECIALITE	Durée de la prise (mois)	AGE	HABITUDES ALIMENTAIRES			HEM. en %.	ACTIVITE FOLIQUE en ng / ml		
			R	V	L		SS	ST	GR
Gynovlane	1	19	2,3	1	2	30,5	5,85	70,0	164,3
Stédiril	3	22	3	1	3	39	8,7	106,0	258,1
Gynostat	5	19	3	1	3	38	8,95	126,0	316,9
Stédiril	15 j.	36	3	1	4	35	4,45	94,6	202,0
Millianovlar	1	19	3	1	7	36	5,9	103,0	275,5
Stédiril	6	21	3	2	3	39	6,3	94,8	233,2
Ovulène	3	20	1	1	4		6,8	83,4	219,5
Stédiril	3	24	3	2	1	39	13,5	138,4	310,6
Stédiril	1	19	2	1	4	39	6,85	84,0	203,4
Stédiril	10 j	22	3	1	4	32	7,7	76,0	221,1
Stédiril	3	19	3	1	3	40	8,5	148,0	357,2
Stédiril	2	23	3	2	3	37	20,7	186,0	467,4
Stédiril	3	19	3	1	4	39	18,2	164,0	392,0
Stédiril	6	21	3	1	5	39	12,2	132,2	317,5
Stédiril	3	20	3	1	3	39	5,7	130,0	324,3
Stédiril	3	21	2	2	5	39	7,45	73,2	176,0
Stédiril	1	20	3	1	7	38	17,5	117,6	280,9
Millianovlar	3	20	2	1	5	39	8,6	147,2	364,0
Stédiril	5	22	3	1	3	35	6,75	118,4	325,7
Stédiril	5	28	3	1	7	40,5	8,5	93,8	219,1
Gynovlane	2	22	2	1	2		5,8	87,6	221,0
Stédiril	2	20	1	1	5		9,2	181,6	410,1
Moyennes		21,6					9,5		284,5

LE TABLEAU N° 3 qui présente les taux obtenus chez les femmes traitées de 6 mois à 1 an, jeunes (moyenne d'âge de 22 ans 1/2), donne les taux moyens suivants :

- pour les folates sériques :

8,3 $\pm$ 4,2 ng/ml avec des variations extrêmes de 2,6 à 17,8 ng/ml

- pour les folates des hématies :

321,3 $\pm$ 112,9 ng/ml avec des variations extrêmes de 180 à 508,5 ng/ml.

Ici nous relevons une diminution isolée de la teneur sérique en folates chez une femme de 21 ans, ne mangeant des légumes frais que 4 fois par semaine (2,6 - donc inférieure au seuil de 3 ng/ml), alors que le taux sérique maxima obtenu, l'est chez la personne de cette série qui consomme le plus de légumes frais.

TABLEAU N° 3 - RESULTATS CONCERNANT LES FEMMES SOUS
CONTRACEPTIFS ORAUX DE 6 MOIS A 1 AN.

SPECIALITE	Durée de la prise (mois)	AGE	HABITUDES ALIMENTAIRES			HEM. en %.	ACTIVITE FOLIQUE en ng / ml		
			R	V	L		SS	ST	GR
Stédiril	10 m	21	3	1	4	40	2,6	65,4	180,0
Stédiril	10 m	22	2	1	2	35	8,3	92,4	248,6
Millianovlar	7 m	23	2	2	6	34	5,4	110,0	312,4
Ovanon	7 m	24	3	1	4	38	7,0	99,6	250,6
Stédiril	7 m	22	3	2	7	36	13,9	192,0	508,5
Stédiril	7 m	19	3	1	6	39	7,9	116,0	285,0
Stédiril	10 m	22	2	1	10	40	17,8	180,4	424,3
Stédiril	11 m	24	3	1	5	40	8,2	110,1	263,7
Stédiril	9 m	25	2	1	3	33,5	5,2	66,8	189,1
Stédiril	8 m	22	3	1	4	36	6,85	147,2	396,7
Stédiril	7 m	24	1	3	7	35	8,7	172	475,2
Moyenne		22,5					8,3		321,3

Dans le TABLEAU N° 4 où sont présentés les résultats obtenus chez les femmes soumises à un traitement oestroprogestatif entre 1 an et 3 ans durant, les taux moyens sont :

- pour les folates sériques :

$8,9 \pm 3,7$ ng/ml avec des variations extrêmes de 3,2 à 17,9 ng/ml.

- pour les folates des hématies :

$295,3 \pm 91,9$ ng/ml, avec des variations extrêmes de 108,4 à 495,2 ng/ml.

Dans cette série, nous trouvons un cas de diminution des taux de folates sériques et des hématies. Il s'agit d'une femme de 28 ans, 2 grossesses successives en 1971 et 1972, suivies de prise de Stédiril en 1973, 1974 et 1975, où sont pratiqués les dosages. Cette personne se plaignait par ailleurs de troubles digestifs à type de vomissements.

Les taux obtenus sont les suivants :

FSS	=	3,2 ng/ml
FH	=	108,4 ng/ml.

Après apport d'acide ptéroylglutamique, sous forme de Foldine à la dose de 3 comprimés par semaine pendant 3 semaines, et sans arrêt de la prise de l'oestroprogestatif, les nouveaux dosages pratiqués sont ramenés à la normale :

FSS	=	16,6 ng/ml
FH	=	232,5 ng/ml.

**TABLEAU N° 4 - RESULTATS CONCERNANT LES FEMMES SOUS
CONTRACEPTIFS ORAUX ENTRE 1 AN ET 3 ANS.**

SPECIALITE	DUREE du T T T (an)	AGE	HABITUDES ALIMENTAIRES			HEM. en %.	ACTIVITE FOLIQUE en ng / ml		
			R	V	L		S S	S T	G R
Stédiril	1 an 1/2	20	2	1	2	41	7,1	84,8	196,6
Stédiril	1 1/2	25	2	1	2	38	16,2	137,2	334,6
Ovanon	1	22	2	1	2	39	8,7	102,0	247,9
Stédiril	1 1/2	20	3	2	2	39	9,3	166,4	412,1
Stédiril	2	22	3	2	5	37	5,1	88,8	231,0
Gynovlane	1 1/2	34	3	1	4		7,3	100,1	495,2
Stédiril	2	23	3	1	3	37	6,8	86,4	221,6
Ovulène	1	25	3	2	4	34,5	17,9	121,2	317,3
Stédiril	2	25	2	1	10	38	6,05	121,8	310,0
Millianovlar	1	23	2	1	2	40	8,1	79,6	186,8
Stédiril	2	21	3	2	7	43	8,8	122,0	272,0
Stédiril	1 1/2	23	3	2	3	37	9,65	213,6	560,8
Stédiril	1 1/2	23	3	1	3	37	5,75	84,8	219,0
Stédiril	2	27	3	1	14	42	6,6	100,0	229,0
Stédiril	2 1/2	25	3	1	14	42	7,1	107,0	244,9
Stédiril	2 1/2	27	3	2	14	41	6,55	85,2	198,4
Stédiril	2 1/2	34	3	2	14	41	8,2	142,6	336,0
Gynovlane	2 1/2	28	2	1	14	40	7,5	103,8	249,2
Stédiril	2 1/2	24	3	1	10	36	7,6	97,6	257,6
Stédiril	2 1/2	34	3	2	14	39	17,0	133,2	314,9
Stédiril	2 1/2	30	3	1	7	38	9,6	132,4	332,7
Stédiril	1 1/2	25	2	2	7	34	6,5	84,0	234,4
Stédiril	2 1/2	44	3	1	7	40	5,0	86,4	208,5
Stédiril	2 1/2	30	2	1	7	40	7,2	128,0	309,2
Stédiril	2	26	3	1	7	40	13,4	88,8	201,9
Stédiril	2	38	1	0	14	39	4,8	114,2	284,8
Stédiril	2	28	3	1	14	42	3,2	48,4	108,4
Moyenne		26,8					8,9		295,3

LE TABLEAU N° 5 présente les résultats concernant les femmes sous oestroprogestatifs depuis plus de 3 ans et dans lequel nous relevons 5 cas de femmes traitées depuis 7 ans et le cas d'une femme traitée depuis 8 ans.

Les taux moyens des folates sont pour ce groupe :

- dans le sérum sanguin de :

$7,7 \pm 3,6$ ng/ml, avec des variations extrêmes de 2,6 à 20,3 ng/ml.

- dans les hématies de :

$325,6 \pm 152,5$ ng/ml avec des variations extrêmes de 153,8 à 656,3 ng/ml.

Dans ce tableau, il s'agit d'une population dans l'ensemble plus âgée (âge moyen 32 ans), dans laquelle nous relevons deux cas de déficit en folates :

Pour le premier cas, il s'agit d'une femme de 32 ans, sous Millianovlar depuis 3 ans 1/2 et chez laquelle les dosages de l'activité folique ont été pratiqués au cours d'une salmonellose : les taux sériques et des hématies de folates étaient abaissés, respectivement de 4 et 186,2 ng/ml. Après guérison de la salmonellose et sans arrêt du traitement oestroprogestatif, les taux d'acide folique redevenaient normaux de 4,4 et 289,9 ng/ml. Ces derniers résultats ont été reportés dans le tableau n° 5.

Dans le second cas, il s'agit d'une femme de 27 ans, Mme SA., ayant une alimentation équilibrée (2 repas par jour, consommant de la viande et des légumes frais au moins une fois par jour), sans aucun trouble digestif, qui a accouché en septembre 1971, puis a pris Ovulène 50 pendant 6 mois, à la suite de quoi, elle présente une deuxième grossesse pour laquelle elle accouche en décembre 1972. Puis elle prend Ovulène en 1973 et 1974 et Stédiril en 1975. Les taux trouvés chez elle sont les suivants : 7,1 ng/ml pour les folates sériques, 153,8 ng/ml pour les folates des hématies. Il ne nous a pas été possible de vérifier les taux sanguins de folates de cette personne après traitement vitaminique, car elle présente une 3ème grossesse.

Il est à remarquer par ailleurs, que les taux de folates trouvés chez les 5 femmes soumises à une contraception orale depuis 7 et 8 ans variant de 5,8 à 15 ng/ml dans le sérum sanguin, de 242,8 à 656,3 ng/ml dans les hématies sont tout à fait normaux.

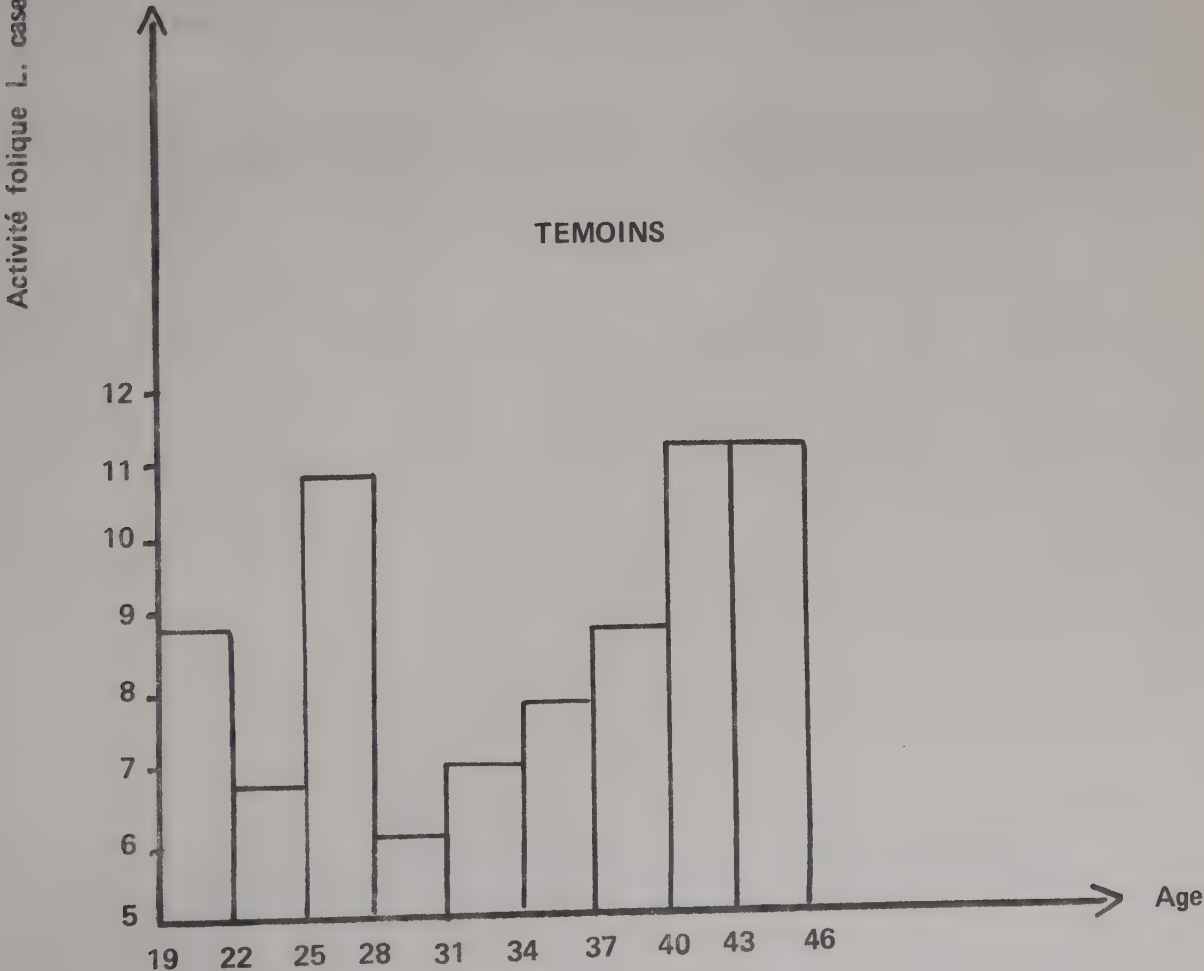
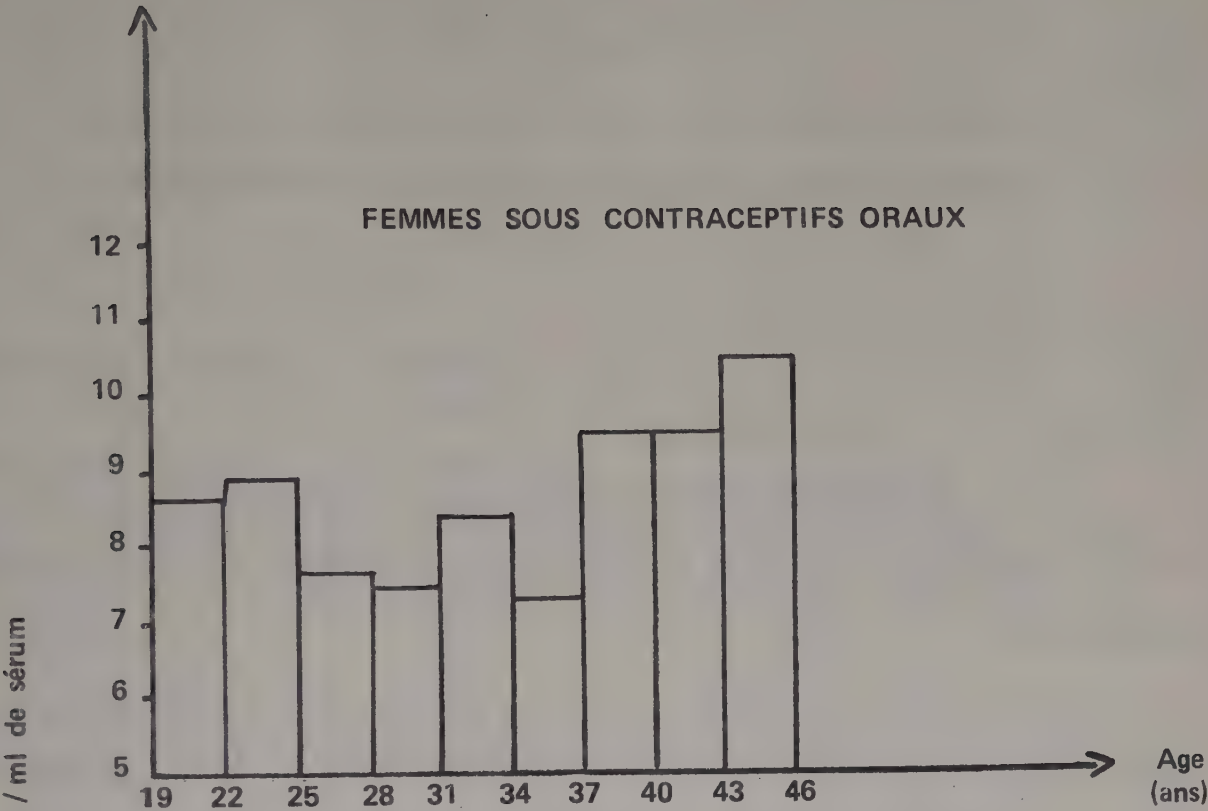
A ce propos, nous avons étudié les taux de folates sériques en fonction des tranches d'âge dans la population témoin et pour la population étudiée.

TABLEAU N° 5 - RESULTATS CONCERNANT LES FEMMES SOUS
CONTRACEPTIFS ORAUX DEPUIS PLUS DE 3 ANS.

SPECIALITE	DUREE du TTT (an)	AGE	HABITUDES ALIMENTAIRES			HEM. en %.	ACTIVITE FOLIQUE en ng / ml		
			R	V	L		SS	ST	GR
Stédiril	4	29	3	2	6	43	6,25	123,6	366,2
Ovulène	5	27	2	1	6	38	11,7	158,4	447
Stédiril	7	28	2	1	6	40	5,8	270	656,3
Stédiril	3 1/2	29	2	1	3	37	4,4	93,0	243,7
Stédiril	3 1/2	30	3	2	10	41,5	2,6	124,4	296,0
Stédiril	3 1/2	31	3	1	5	40	3,95	88,4	215,0
Stédiril	3 1/2	24	2	1	2	42	6,0	108,2	249,3
Stédiril	4	30	3	2	10	37	6,7	79,9	204,5
Millianovlar	3 1/2	32	3	2	10		4,0	69,6	186,2
Stédiril	3 1/2	30	3	2	7	40	5,7	127,2	309,4
Millianovlar	4	32	3	1	1	40	4,4	118,6	289,9
Gynovlane	3 1/4	29	3	1	14	43	8,3	147,6	332,2
Stédiril	3 1/4	29	3	1	7	38	8,7	95,2	236,3
Gynovlane	4 1/2	27	3	1	14	34	6,5	87,4	244,4
Ovulène	7	40	3	1	14	36	14,8	195,2	515,9
Gynovlane	3 1/4	25	3	1	7	40	7,1	144	349,3
Stédiril	3 1/2	31	3	1	9	42	6,8	103,2	236,3
Gynovlane	4	36	3	2	14	40	8,5	138,4	332,2
Stédiril	3	45	3	1	7	38	16	154,2	379,6
Stédiril	7	26	3	2	7	38	6,3	116	294,9
Ovulène	3 1/2	28	3	1	7	38	3,5	102,8	264,8
Stédiril	3 1/2	28	4	1	7	35	7,0	78,2	210,4
Stédiril	3	35	2	1	7	34	8,0	114,6	321,5
Stédiril	4	36	1	1	7	34	8,3	211,4	606,5
Stédiril	3	31	2	1	14	38	20,3	164,2	398,9
Stédiril	4	29	3	1-2	2	39	10,1	140	343,1
Ovulène - Stéd.	3	27	2	1	7	39	7,1	64,4	153,8
Stédiril	3	28	3	1	7	40	11,4	138,0	327,9
Stédiril - Ovul.	8	27	3	1	14	37	6,6	94,0	242,8
Stédiril	5	28	3	1	7	39	7,1	152,0	378,7
Ovulène	3	27	3	1	14	40	5,15	92,2	222,8
Stédiril	4	41	2	1	7	40	7,9	116,8	280,1
Stédiril	3	42	3	1	7	40	11,1	222,8	540,3
Stédiril	3	22	4	2	14	37	8,0	110,0	283,6
Stédiril	5	30	3	2	7	coag.	6,7	95,4	283,8
Stédiril	3	33	3	2	14	39	8,7	162,8	401,8
Ovulène - Stéd.	7	38	3	1	7	36	15	149,2	387,7
Stédiril	5	40	3	1	3	coag.	3,8	83,8	270,4
Millianovlar	7	34	2	1	7	36	5,4	114,2	307,6
Stédiril	3	28	3	1	10	41	5,7	118	279,6
Stédiril	5	24	3	1	3	43	3,7	90,0	204,3
		22					7,7		325,6

Il apparaît, comme le montrent les deux graphiques de la FIGURE N° 1, qu'il existe une augmentation des taux en fonction de l'âge, ce qui serait dû à une alimentation plus riche chez les femmes de plus de 35 ans que chez les plus jeunes.

TAUX SERIQUES DES FOLATES EN FONCTION DE L'AGE



LE TABLEAU RECAPITULATIF met bien en évidence l'absence de différence significative entre les taux de folates observés chez les femmes témoins et les femmes sous oestroprogestatifs prises dans leur ensemble ou réparties en quatre groupes, selon la durée du traitement.

Ceci apparaît à la lecture du tableau ainsi que sur les figures N° 2 et N° 3, et a été confirmé sur le plan statistique par un test de χ^2 .

Dans ce tableau, apparaissent deux autres groupes de femmes : les femmes sous Stédiril qui représentent 76 % de la population de notre enquête et qui ont un taux moyen de folates sériques légèrement supérieur à celui de la population témoin.

En ce qui concerne les autres contraceptifs, le taux moyen de folates sériques est légèrement inférieur à celui de la population témoin, mais sans présenter de différence significative.

RECAPITULATIF

TAUX MOYENS DES FOLATES CHEZ DES FEMMES PRENANT DES
CONTRACEPTIFS ORAUX ET CHEZ DES FEMMES TEMOINS

DUREE DE LA PRISE DE CONTRACEPTIF ORAL	NOMBRE DE CAS	ACTIVITE FOLIQUE L. casei en ng / ml	
		SERUM SANGUIN	HEMATIES
Inférieur à 6 mois	22	9,50 $\pm$ 4,4	284,5 $\pm$ 77,6
Entre 6 mois et 1 an	11	8,3 $\pm$ 4,2	321,3 $\pm$ 112,9
Entre 1 an et 3 ans	27	8,9 $\pm$ 3,7	295,3 $\pm$ 91,9
Plus de 3 ans.	40	7,7 $\pm$ 3,6	325,6 $\pm$ 152,5
Ensemble des femmes prenant des contra- ceptifs oraux	100	8,50 $\pm$ 4,1	307,9 $\pm$ 96,73
- Stédiril	76	8,58 $\pm$ 4,3	303,9 $\pm$ 178,1
- Autres contraceptifs	24	8,08 $\pm$ 3,5	304,7 $\pm$ 150,8
Femmes témoins de 19 à 45 ans	41	8,46 $\pm$ 3,9	342,8 $\pm$ 128,9



Fig. 2

TAUX DES FOLATES SÉRIQUES
CHEZ DES TÉMOINS ET DES FEMMES UTILISANT
DES CONTRACEPTIFS ORAUX

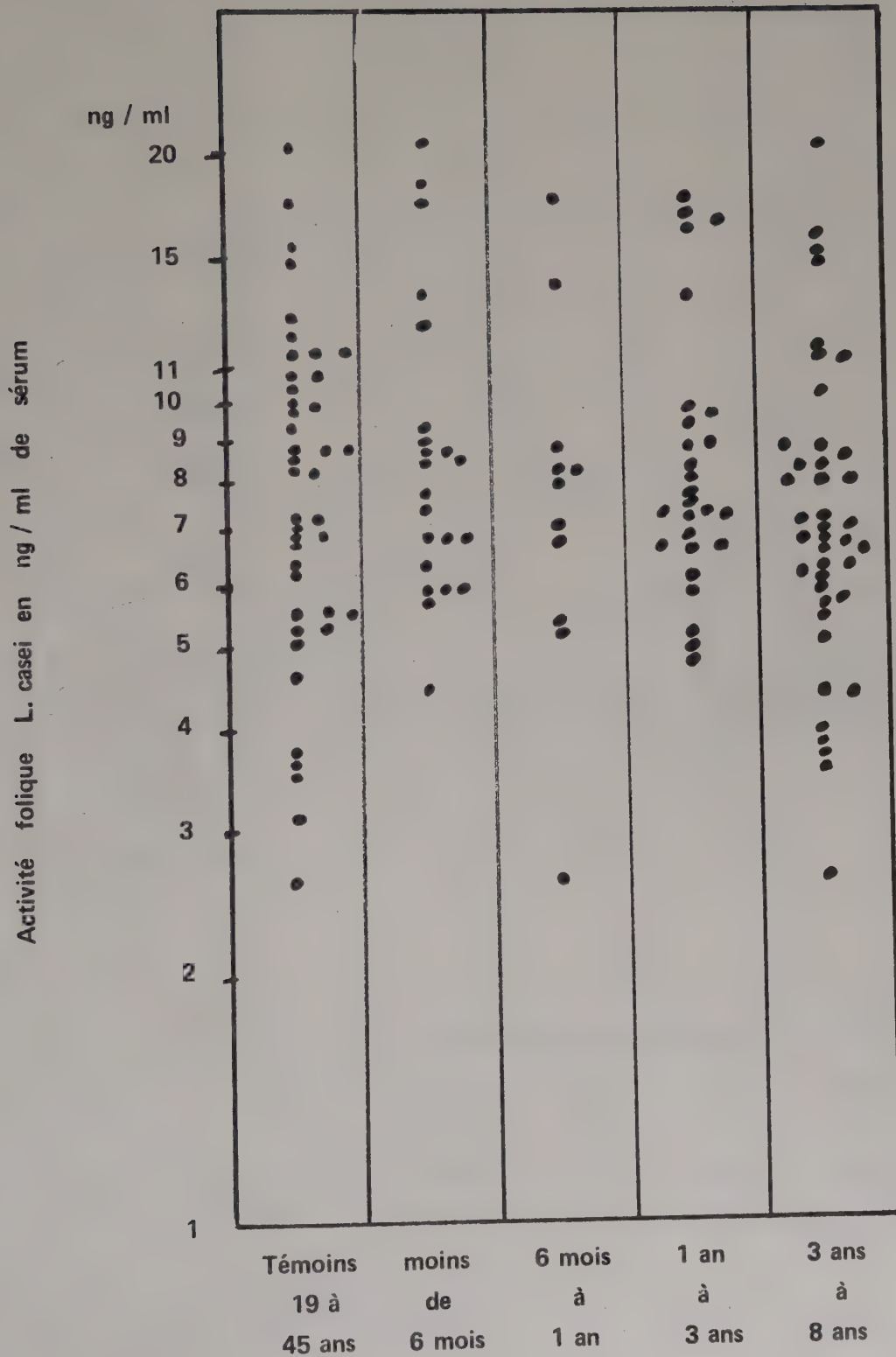
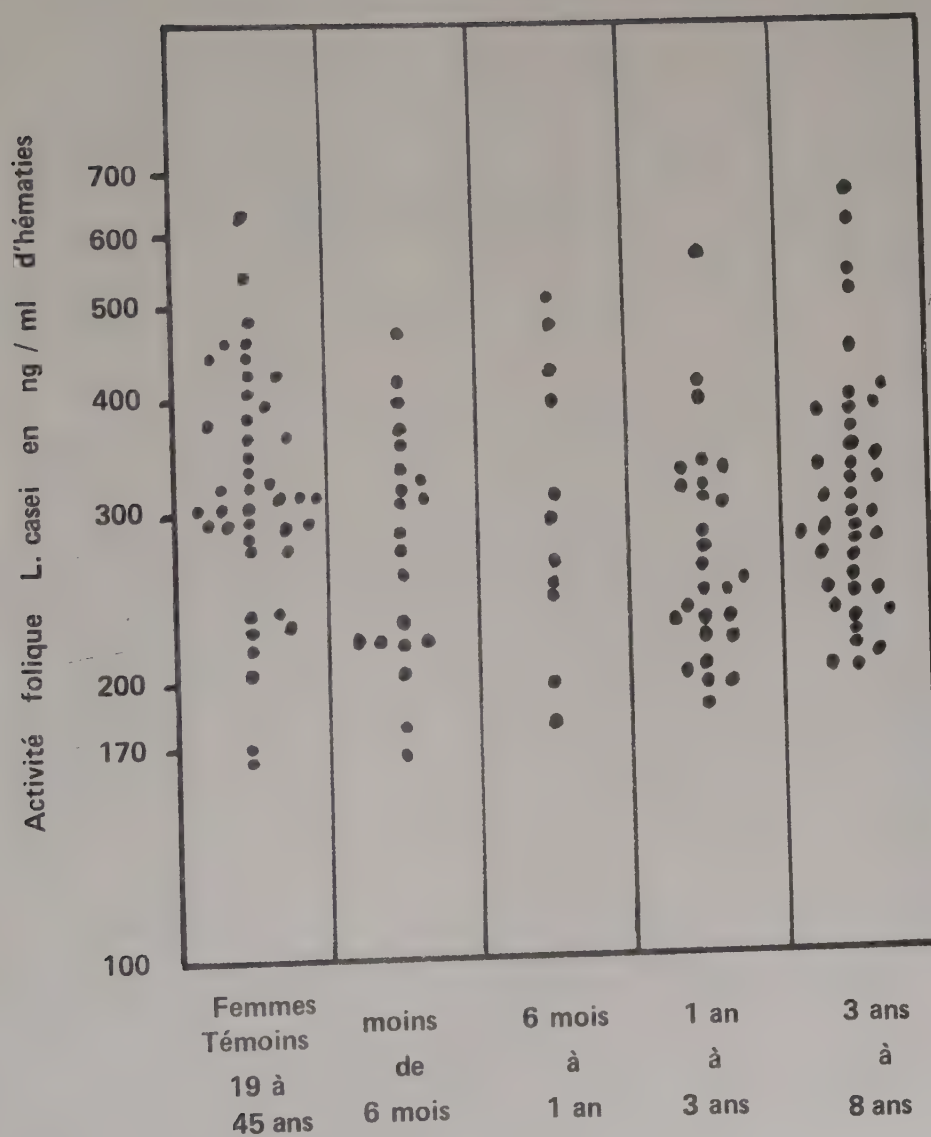




Fig. 3

TAUX DE FOLATES DANS LES HEMATIES
CHEZ DES TEMOINS ET DES FEMMES UTILISANT
DES CONTRACEPTIFS ORAUX





COMMENTAIRES



Avant de commenter les résultats de notre enquête, nous ferons un rappel des données de la littérature concernant un éventuel retentissement de la prise d'oestroprogestatifs sur le métabolisme de l'acide folique.

Les premiers travaux sur la question datent de 1968 et sont dûs à SHOJANIA, HORNADY et BARNES.

Ils rapportent alors que les taux sériques d'acide folique étaient significativement abaissés chez 62 femmes prenant des contraceptifs oraux. Ces conclusions seront rapidement dénigrées par SPRAY.

A peu près au même moment, MAC LEAN et Coll., s'ils rapportent des taux sériques d'acide folique abaissés chez des femmes sous contraceptifs oraux, pensent que la fréquence de diminution des taux de folates chez ces femmes est égale à celle retrouvée dans une population témoin. De même, MANIEGO-BAUTISTA et BAZZANO refusaient toute différence entre les taux sériques de folates de femmes prenant la "pilule" et de femmes ne la prenant pas.

En 1969, SHOJANIA et Coll., dans une publication portant sur 162 cas, confirment leurs premières conclusions.

C'est alors que STREIFF décrit un cas d'anémie mégaloblastique chez une femme sous "pilule", sans trouver d'autre cause à cette anémie que la prise d'oestroprogestatifs. NECHELES et SNYDER ont aussi décrit 2 cas d'anémie mégaloblastique chez des femmes sous oestroprogestatifs, ce qui les amenèrent à étudier l'absorption des polyglutamates chez 4 femmes, avant et après 2 mois de traitement oestroprogestatif. Leurs résultats furent analogues à ceux de STREIFF : l'absorption des polyglutamates était diminuée de 50 % chez les femmes prenant la "pilule".

Il fut observé in vitro par STREIFF et GREENE que le mestranol inhibait l'activité de la dihydrofolate réductase.

A la suite de STEPHENS, SHOJANIA et son équipe montrent qu'il n'y a pas de malabsorption des polyglutamates chez les femmes sous oestroprogestatifs. Il leur semble que les femmes qui ont des taux sériques de folates abaissés et une malabsorption des polyglutamates, présentent une forme discrète et méconnue de malabsorption, sans relation avec la prise du contraceptif oral.



D'ailleurs, WOOD rapporta en 1972, 3 cas d'anémie mégalo-blastique chez des femmes sous "pilule", mais il s'agissait d'une maladie coeliaque et de 2 cas de carence alimentaire en folates.

De même, JOHNSON a décrit un cas de sprue idiopathique subclinique et un cas d'entérite régionale ayant entraîné une anémie avec déficit en acide folique chez deux femmes sous "pilule". Les derniers travaux de SHOJANIA sont consacrés à une étude comparative de la clearance plasmatique des folates chez des femmes sous oestroprogestatifs et des témoins et montrent que la phase initiale de la clearance est plus rapide chez les femmes sous "pilule" et qu'elle devient plus tard la même dans les deux groupes. Il pense que les femmes sous oestroprogestatifs excrètent davantage de folates, quel que soit le taux sérique ou érythrocytaire.

Actuellement, la question est toujours controversée et oppose deux conceptions : ceux qui pensent qu'il n'y a pas de modification des taux de folates chez les femmes sous oestroprogestatifs et leurs détracteurs.

C'est pourquoi, il nous a semblé intéressant d'apporter notre contribution à cette polémique par l'étude des taux sanguins d'acide folique chez 100 femmes sous oestroprogestatifs, comparés à ceux d'une population de 41 femmes témoins ne prenant pas la "pilule".

Il est à noter que le seul travail réalisé en France à ce sujet, est dû à Madame KARLIN et à Mademoiselle le Docteur BOURGEAY, au Service de Vitaminologie de l'Institut Pasteur de Lyon ; il porte sur une quarantaine de cas de femmes prenant des oestroprogestatifs et est à paraître dans "Pathologie et Biologie". Nous reprenons dans notre enquête ces cas.

Notre travail ne constitue en fait que la première partie d'une étude plus complète sur l'interférence des oestroprogestatifs sur le métabolisme de l'acide folique. Nous nous sommes limités à l'étude des taux sanguins de folates chez les femmes sous "pilule" et chez les témoins ; cette méthode d'étude est un test satisfaisant pour déceler un déficit en folates chez des femmes non carencées en vitamine B 12 (ce qui est le cas pour les témoins et pour 53 personnes de notre enquête). Le taux de folates des hématies représente un indice quantitatif précis de la sévérité de la carence et cela, quel que soit le taux de folate sérique. Nous n'avons pas utilisé de tests dynamiques, tels que le test



au FIGLU, ce qui n'était guère envisageable en ambulatoire. L'interrogatoire seul nous a permis de déceler d'éventuels troubles digestifs, pouvant expliquer une malabsorption. Nous n'avons pas non plus pratiqué de numération formule, ni a fortiori, de myélogramme, nous réservant ces examens au cas où nous mettrions une carence en évidence.

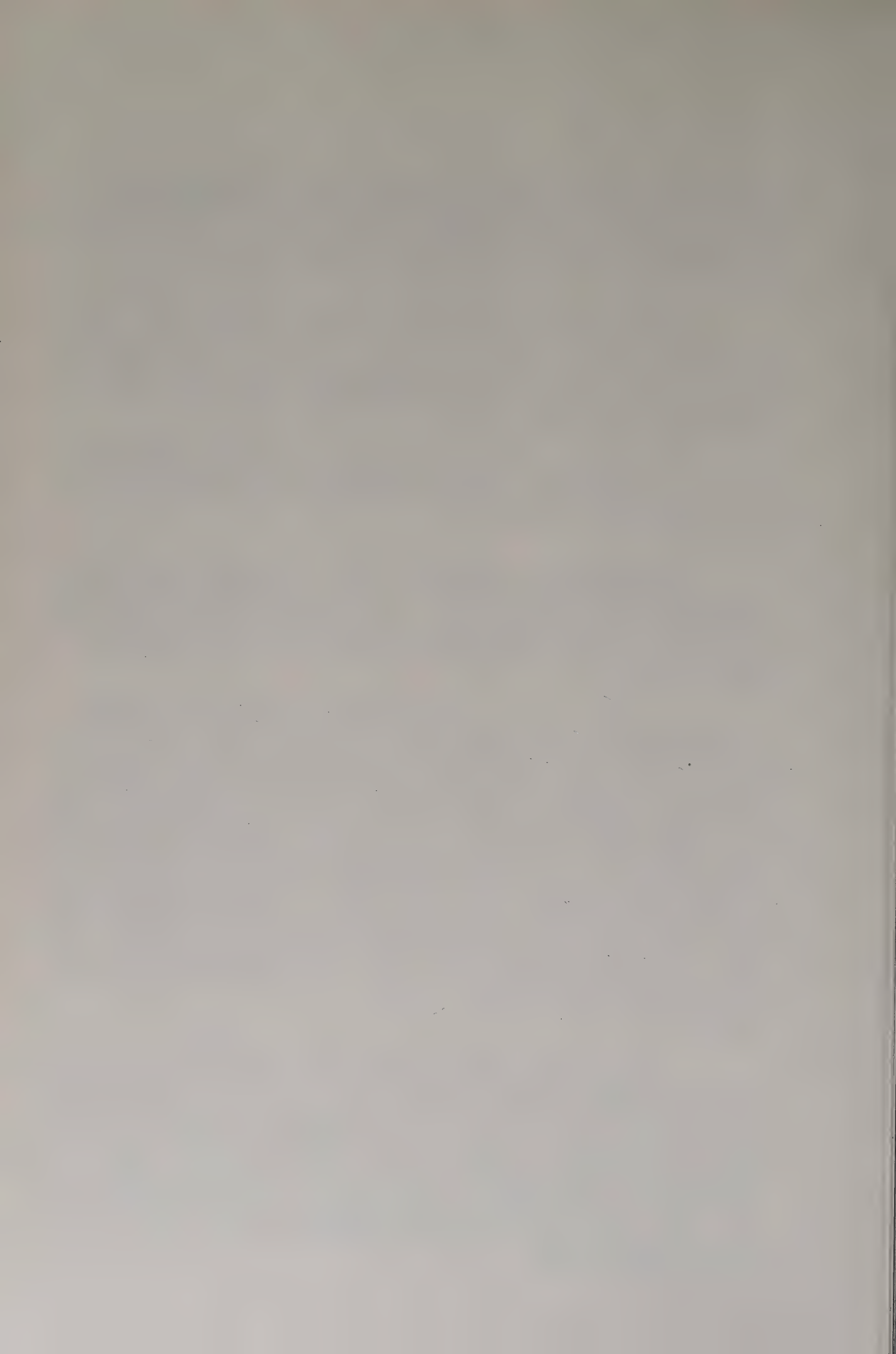
Cette occasion ne nous a pas été donnée, puisque nous n'avons mis en évidence aucune différence significative entre les taux de folates sériques et érythrocytaires des 100 femmes prenant un contraceptif oral depuis 6 mois à 8 ans, et ceux d'une population de 41 femmes témoins, de même âge et ne prenant pas de contraceptifs oraux.

Nous rejoignons les conclusions de PAINE qui vient de présenter la plus importante statistique, puisqu'elle porte sur 526 cas de femmes sous "pilule" et que les taux de folates trouvés chez elles sont tout à fait normaux.

Nous n'avons pas trouvé de cas de carence, mais simplement 5 cas de taux de folates abaissés dans la population étudiée, sans que l'on puisse parler de franche déficience folique. Nous sommes en accord avec MAC LEAN car la fréquence des taux abaissés chez les femmes sous oestroprogestatifs est comparable à celle trouvée dans la population témoin.

Dans chacun de ces 4 cas de diminutions des taux de folates chez des femmes sous "pilule", nous avons trouvé une cause de déficit folique autre que la prise de l'oestroprogestatif. Dans deux cas, il s'agissait de femmes ayant présenté deux grossesses rapprochées. On sait, grâce à KAHN, FEIN et Coll. que les folates sériques sont abaissés en fin de grossesse, quel que soit le statut socio-économique. Dans le troisième cas, il s'agissait d'une femme présentant une salmonellose et dans le dernier cas, d'une femme présentant une alimentation pauvre en folates. Le traitement de la salmonellose, l'apport de Foldine pendant 3 semaines chez une femme présentant un déficit en folates secondaire à ses grossesses, ont rétabli des taux sanguins normaux de folates, sans qu'il y ait interruption du traitement oestroprogestatif. Ces deux observations permettent d'éliminer la responsabilité des oestroprogestatifs dans la genèse du déficit folique.

Envisageons à présent les résultats obtenus en fonction de la durée de la prise du contraceptif oral. Les taux obtenus dans notre série sont normaux, voire supérieurs au taux de référence pour les femmes traitées depuis moins de 6 mois, légèrement inférieurs pour celles traitées depuis plus de 3 ans, sans présenter cependant de différence significative. Nous rappelons que chez les 5 femmes sous "pilule" depuis 7 ou 8 ans, les taux de folates sont tout à fait normaux, et que par ailleurs nous avons observé un cas de diminution de taux chez une femme traitée depuis un mois.



Peut-être, comme l'ont souligné SHOJANIA ou LARSSON COHN, faut-il rechercher comme explication de ces variations un régime alimentaire insuffisant et déséquilibré.

La difficulté d'investigation des habitudes alimentaires, l'imprécision des données que nous avons recueillies ne nous permettent pas de tirer de déductions plus précises à ce propos. Nous avons retrouvé, mais de manière non systématique, cette notion de proportionnalité entre taux sanguins de folates et apport alimentaire.

En ce qui concerne la nature du contraceptif oral utilisé chez les femmes prenant du Stédiril (76 % des femmes de l'enquête, du fait de son climat mixte et faiblement dosé lui assurant une bonne tolérance générale), on obtient des taux identiques à ceux de la série témoin.

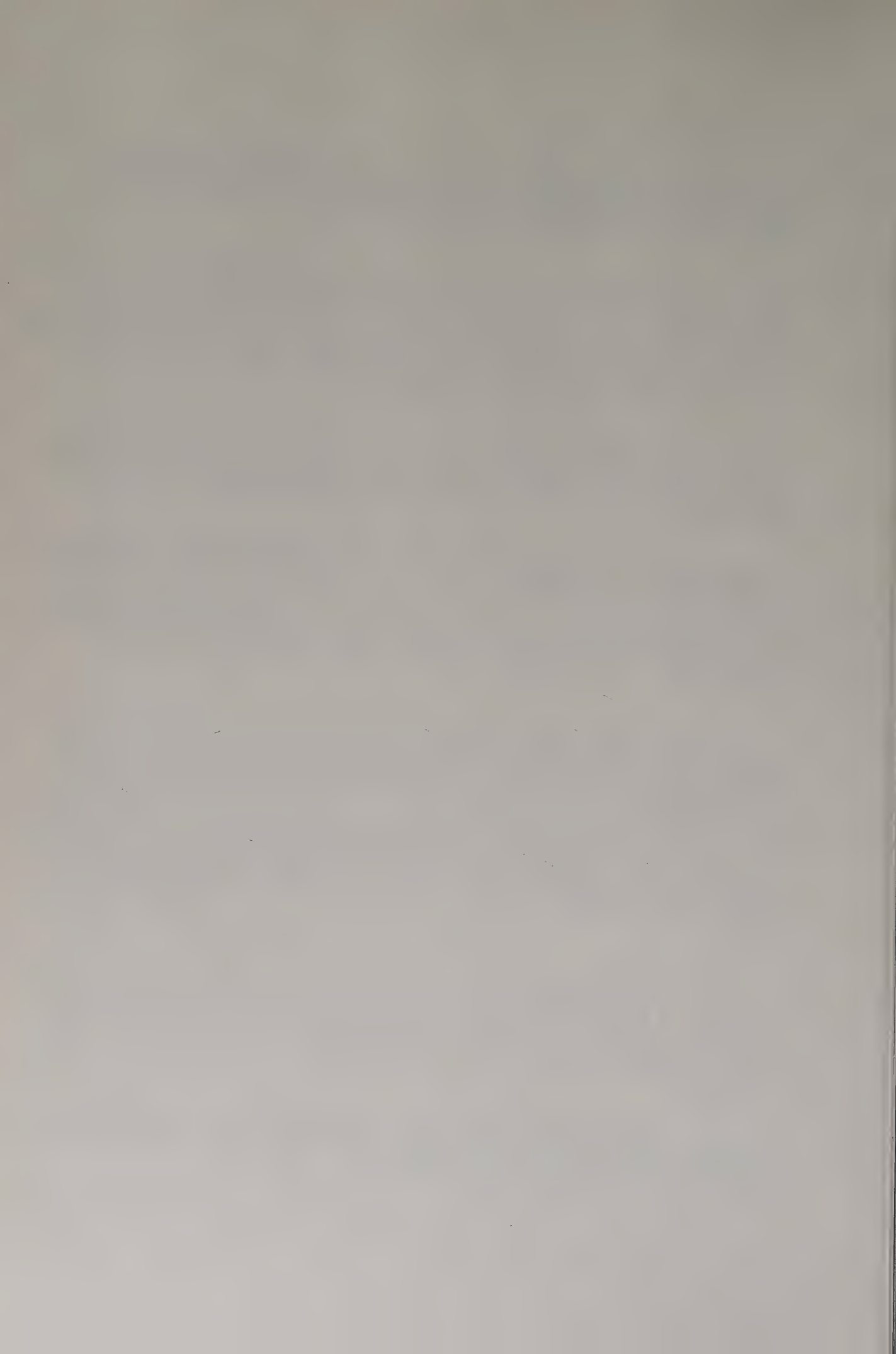
La différence observée entre le Stédiril et les autres oestroprogestatifs avec abaissement léger des taux de folates chez les femmes prenant d'autres produits que le Stédiril, semble se rapporter plus au facteur âge qu'à la nature de l'oestroprogestatif utilisé. Dans le deuxième groupe, il s'agit de femmes plus jeunes, ayant une alimentation moins riche, ce qui expliquerait l'abaissement des taux.

Au terme donc de cette première étude, en accord avec certains auteurs, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux de folates sanguins chez les femmes sous contraceptifs oraux et les témoins.

S'il existe quelques cas d'abaissements de taux, ils sont tous explicables par des causes autres que la prise d'oestroprogestatifs et on ne peut pas parler à leur propos de franche déficience folique. D'autre part, leur fréquence est la même pour la population étudiée et la population témoin.

Il serait intéressant de poursuivre ces études, à plus grande échelle, en les complétant par des examens plus approfondis des métabolismes des oestroprogestatifs et des folates in vivo et in vitro (tests d'absorption, méthodes indirectes d'exploration avec dosage de la vitamine B 12).

Ces premiers travaux ont malgré tout valeur d'orientation, puisqu'il n'apparaît pas de retentissement de la prise d'oestroprogestatifs sur les taux sanguins des folates

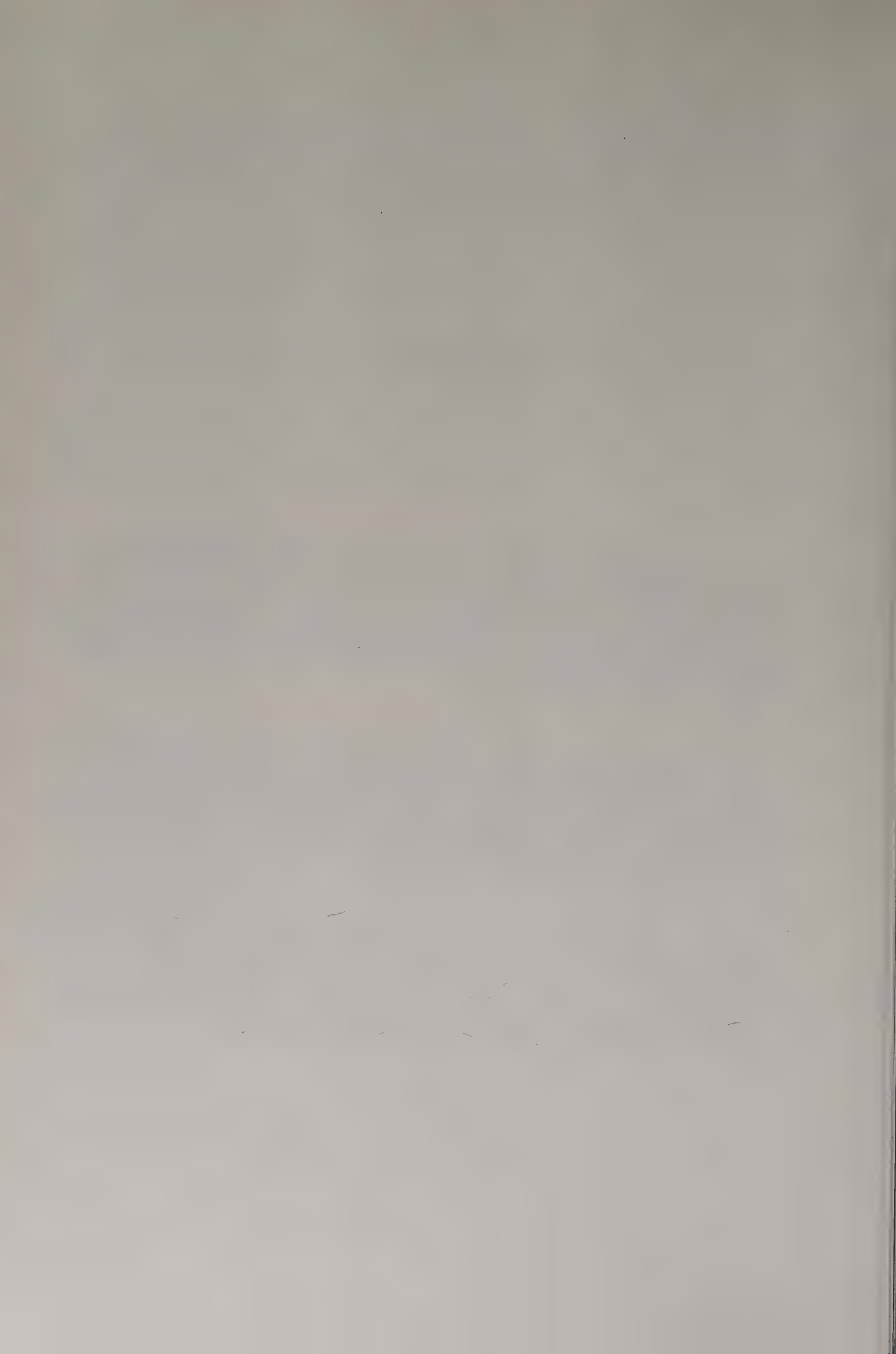


CONCLUSION

Ce présent travail nous a permis d'étudier l'influence de la prise d'oestroprogestatifs sur les taux sanguins d'acide folique. La population que nous avons étudiée était composée de cent femmes prenant des oestroprogestatifs pendant une période allant de quelques mois à plusieurs années et vues, soit à l'Institut Pasteur (Service de Vitaminologie - Mme KARLIN), soit dans le Service du Professeur DUMONT (Hôpital de la Croix-Rousse).

Malgré les limites de notre enquête (dus à une insuffisance des moyens d'investigation du métabolisme des folates), celle-ci nous a permis néanmoins d'affirmer qu'il n'existait aucune différence significative entre les taux sanguins de folates des femmes sous contraceptifs oraux et ceux des femmes témoins, prises au hasard.

Les seuls cas de déficits observés (même à leur propos on ne pouvait pas parler de carence, étant donné l'absence de signes cliniques), ont été chaque fois expliqués par des troubles digestifs, des grossesses rapprochées ou un défaut d'apport alimentaire. Dans aucun de ces cas, la prise du contraceptif oral n'a pu être rendue responsable, même si ce dernier a été à l'origine de la découverte du déficit.



Au vu de cette étude, et en accord avec les plus récents travaux publiés, nous avons levé un discrédit supplémentaire qui avait été jeté sur "la pilule".

Ainsi, les projets d'adjonction de vitamine Bc aux contraceptifs oraux, s'ils avaient pu être envisagés par certains, ne paraissent en aucune manière être justifiés sur le plan médical.

Le Président de la Thèse :
(Nom et Signature)

[Signature]

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 13 JAN. 1970

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE,
1^{er} Premier Assesseur
[Signature]
~~B. GERMAIN~~
B. SALLE
U.F.R.
M. D. MINE
GRANGE-BLANCHE
LYON

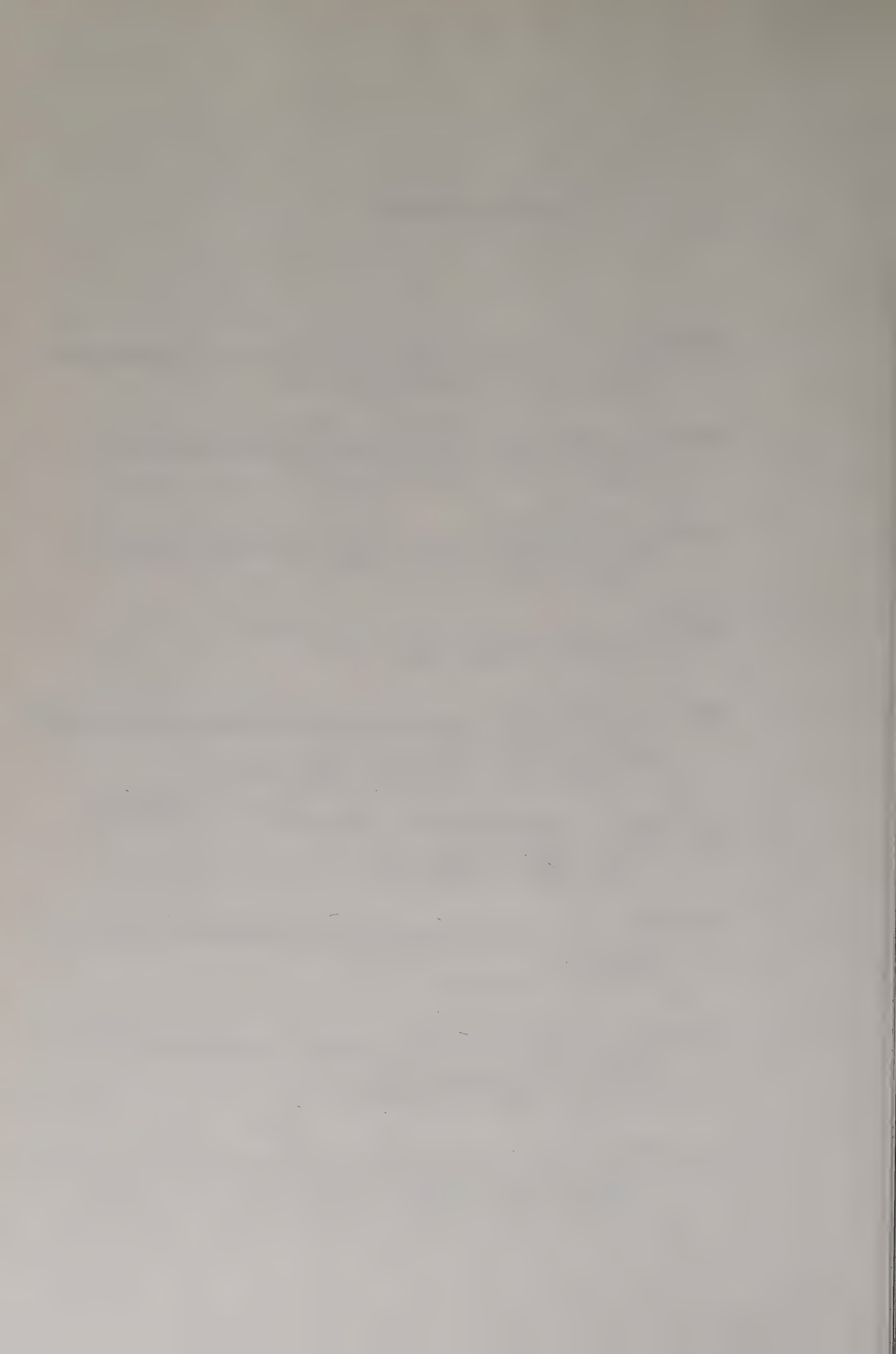
Le Président de l'Université Claude-Bernard,
~~Par le Président, le Premier Vice-Président~~
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

[Signature]
CLAUDE GERMAIN



BIBLIOGRAPHIE

1. AHMED F. -
Effect of oral contraceptive agents on vitamin nutrition status.
Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28, 606.
2. BAKER H., FRANK O., ZIFFER R., LEEVY C.M. -
The late of oralby and parenteralby administred folates.
Am. J. Clin. Nutr. 1965, 17, 88.
3. BATTESTI, THUILLIER -
Carence en acide folique. Causes et diagnostic biologique.
Presse Méd. 1968, 72, 2209.
4. BRIGGS -
Oral contraceptives and vitamin nutrition.
Lancet, 1, 1974, 1280.
5. BUHAC I., FINN J.W. -
Folsäuremangelanämie als Folge des langfristigen Gebrauchs
Kontrazeptiver Mittel.
Schweiz Med. Wschr. 1971, 101, 1879.
6. CHANARIN I., HUTCHINSON M., MAC LEAN A., MOULE M. -
Hepatic folate in man.
Brit. Med. J. 1966, 1396.
7. CHRAIM Y. -
L'activité folique sanguine chez le cirrhotique et l'alcoolique.
chronique.
Thèse Lyon 1971.
8. COOPER D., LOWENSTEIN L. -
Evaluation of assesement of folic acid deficiency by folic
acid activity mesured with L. casei.
Canad. Med. A.J. 1961, 85, 987.
9. DA COSTA M. -
Appearance of a folate binder in leukocytes and serum of
women who are pregnant or taking oral contraceptives.
J. Lab. Clin. Med. 1974, 83, 207.



10. DAVIS R.E. -
Pyridoxal, vitamin B 12 and folate metabolism in women
taking oral contraceptives agents.
S. Afr. Med. J. 1974, 48, 1937.
11. DUMONT M., THOULON J.M. et Coll. -
La contraception orale.
Cah. Med. Lyon 1975, 7, 483.
12. FEHR R.E. -
Folate deficiency due to oral contraceptives.
Minn. Med. 1974, 57, 967.
13. FLURY R., ANGEHRN W. -
Folic acid deficiency anemia due to oral contraceptives.
Schweiz, Med. Wschr. 1972, 102 - 1628.
14. Folic acid absorption, anti convulsivant and contraceptive
therapy.
Nutr. Rev. 1974, 32, 39.
15. GAAFARA, TOPPOZADA H., HOZAZEN A., ABDEL-MALEK A.,
MOGHAZY M., YOUSSEF M. -
Study of folate statues in longterm Egyptian users of oral
contraceptives pills.
Contraception 1973, 8, 43.
16. GIRWOOD R.H., THOMSON A.D., WILLIAMSON J. -
Folate statues in the alderly.
Brit. Med. J. 1967, 2, 670.
17. GOUGH K.R. -
Megaloblastic anemia due to nutritionnel deficiency of folic acid.
Quart. J. Med. 1963, 32, 243.
18. GREEN J.D. -
Megaloblastic anemia in a vegetarian taking oral contraceptives.
S. Med. J. 1975, 68, 249.
19. GROSSOWICZ, MANDELBAUM, DAVIDOFF, ARONOWITCH -
Microbiological determination of folic acid derivates in blood.
Blood 1972, 20, 609.
20. GUILLET N. -
La mesure de l'activité folique sanguine par méthode micro-
biologique au cours d'hémopathies prolifératives et aplastiques.
Thèse Lyon 1970.



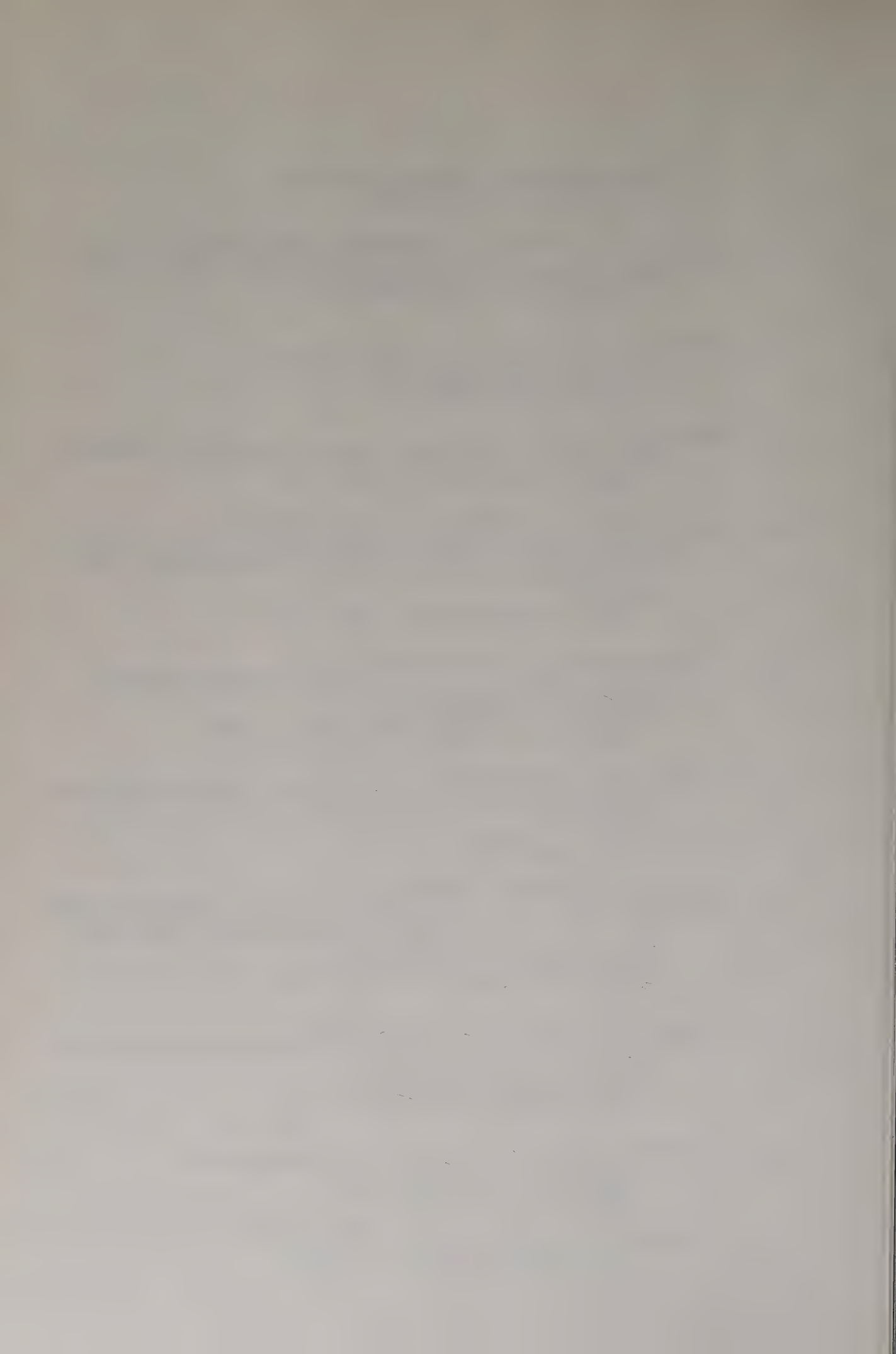
21. HERBERT V. -
Folic acid deficiency in man Vitamins hormones.
1968, 26, 527.
22. HOFFBRAND A.V., NEWCOMBE B.F.A., MOLLIN D.L. -
Method of assay of red cell folate activity and the value of
the assay. As a test for folate deficiency.
J. Clin. Path. 1966, 19, 17.
23. HOLMES R.P. -
Megaloblastic anemia precipitated by use of oral contracep-
tives. A case report.
N.C. Med. J. 1970, 31, 17.
24. INSERM -
Les contraceptifs oraux.
1971.
25. JAYLE M.F. -
Influence de la structure des stéroïdes sur leur activité anti-
ovulatoire, antigonadotrope et antiprogestative.
Thérapie 1968, XXIII, 20, 221.
26. JOHNSON G.K. et all. -
Small intestinal disease, folate deficiency anemia, and oral
contraceptive agents.
Amer J. Dig. Dis. 1973, 18, 185.
27. KAHN S.B., FEINS, RIGBERG S., BRODSKY I. -
Correlation of folate metabolism and socioeconomic status
in pregnancy and in patients taking oral contraceptives.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1970, 108, 6931.
28. KARLIN (Mme R.), FOISY C. -
Sur les différentes formes de folates dans le sang humain.
Revue de l'Inst. Pasteur, 1972, 5, 319.
29. KARLIN R., DUMONT M. -
Revue Franc. Gynéc. 1970, 65, 479.
30. KARLIN (Mme R.) -
Sur la détermination de l'activité folique du sang humain chez
les témoins et dans divers états pathologiques.
J. Int. Vitam. 1969, 39, 44.
31. KARLIN (Mme R.), BOURGEAY M.
Etude de l'action de contraceptifs oraux sur les taux sanguins
de folates.
A paraître. Path. et Biol. 1976.



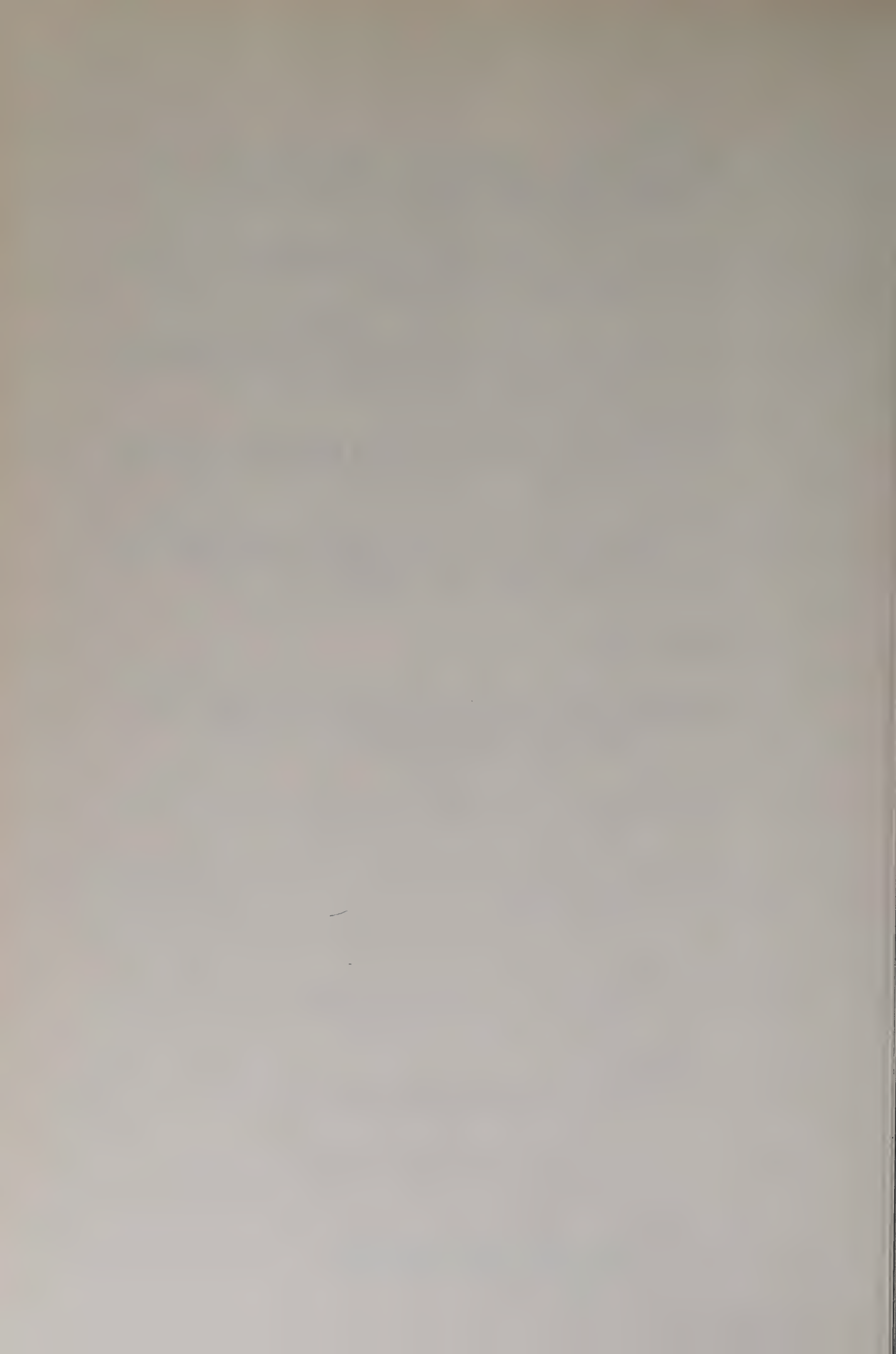
32. LARSSON - COHN U. -
Oral contraceptives and vitamins : a review.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1973, 84, 90.
33. LARSSON - COHN U. -
Oral contraceptives and vitamins.
Abstr. 1974, 71, 956.
34. LARSSON - COHN U. -
Oral contraceptives and vitamins.
Am. J. Obstet. Gyn. 1975, 121, 84.
35. LEWIS F. B. -
Folate deficiency due to oral contraceptives.
Minn. Med. 1974, 57, 945.
36. LINDENBAUM J., et all. -
Oral contraceptive hormones, folate metabolism , and the
cervical epithelium.
Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28, 346.
37. LUHBY A. L., COOPERMAN J. H. -
Folic acid deficiency in man and its interrelations him with
vitamin B 12 metabolism advences in metabolism disorders.
Fed. Pr. 1971, 30, 239.
38. MAC LEAN J. W., HEINE H. M., HELDB, STREIFF R. R. -
Relation ship between to oral contraceptive and folic acid
metabolism.
Am. J. Obstet. Gyn. 1969, 104.
39. MANIEGO - BAUTISTA L. P., BAZZANO -
J. Lab. Clin. Med. 1969, 74, 988.
40. MEGUID M., LOEBL W. -
Megaloblastic anemia associated with the oral contraceptive
pills.
Postgrad. Med. J. 1974, 50, 585.
41. MOLLIN D. L., HOFFBRAND A. V. -
Les déficits en acide folique, mécanismes et méthodes d'étu-
de.
Progrès en hémato. Flam. 1967.
42. NECHELES T. F., SNYDER L. M. -
Malabsorption of folate polyglutamates associated with oral
contraceptive therapy.
New. Engl. J. Med. 1970, 282, 858.



43. Oral contraceptive agents and vitamins.
Nutr. Rev. 1972, 30, 229.
44. PAINE C., GAAFTON W., DICKSON V., EICHNER E. -
Oral contraceptives, serum folate and hematologic status.
J. Amer. Med. Ass. 1975, 231, 731.
45. PATON A. -
Oral contraceptives and folate deficiency.
Lancet 1. 1969, 418.
46. PRASAD A.S. et All. -
Effect of oral contraceptive agents on nutrients II vitamins.
Am. J. Clin. Nutr. 1975, 28, 385.
47. PRITCHARD J.A., SCOTT D.E., WAALLEY P. -
Maternal folate deficiency and pregnancy wastage IV Effects
of folic acid supplements, anticonvulsivand and oral contra-
ceptives.
Am. J. Obstet. Gynec. 1971, 109, 341.
48. RACHMILEWITZ M., GROSSOWICZ N. -
Acide folique dans le sang au cours des anémies mégalo-
blastiques nutritionnelles.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 1963, 3, 381.
49. REINKEN L., DAPUNT O. -
Vitaminsoffwechsel und Kontrazeptiva. Geburth und Frauen-
heild.
1973, 33, 503.
50. ROETZR., NEVINNY, STICKEL J. -
Serum folat, Serumeisen und totale Eisenbindungskapazität
des Serums unter hormonaler Kontrazeption. Ergebnisse
einer prospektiven Untersuchung.
Geburth. Frauenh. 1973, 33, 629.
51. RYSER J.E., FARQUET J.J., PETITE J. -
Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency in a young
women on oral contraceptive.
Acta Hämat. 1971, 45, 319.
52. SALTER W.M. -
Megaloblastic anemia and oral contraceptives.
Minn. Med. 1972, 55, 554.
53. SCOTT D.E., WHALLEY P.J., PRITCHARD J. -
J.A. Obstet. Gyne. 1970, 36, 26.



54. SHOJANIA A.M., HORNADY G., BARNES P.H. -
Oral contraceptive and serum folate level.
Lancet 1. 1968, 1376.
55. SHOJANIA A.M., HORNADY G., BARNES P.H. -
Clin. Res. 1969, 17, 663.
56. SHOJANIA A.M., HORNADY G., BARNES P.H. -
The effect of oral contraceptives on folate metabolism.
Am. J. Obstet. Gynec. 1971, 111, 782.
57. SHOJANIA A.M., HORNADY G. -
Oral contraceptive and folates absorption.
The journ. of Lab. and Clin. Med. 1973, 82, 869.
58. SHOJANIA A.M. -
The effect of oral contraceptives on folate metabolism III.
Plasma clearance and urinary folate excretion.
J. Lab. Clin. Med. 1975, 85, 185.
59. SPRAY G. -
Lancet 2, 1968, 110.
60. STEPHENS M., CRAFT I., PETERS J., HOFFBRAND A. -
Oral contraceptives and folate metabolism.
Clin. Sci. 1972, 42, 405.
61. STREIFF R.R., LITTLE A.B. -
New. Eng. J. Med. 1967, 276, 776.
62. STREIFF R.R. -
Malabsorption of polyglutamic folic acid secondary to oral
contraceptives.
Clin. Rev. 1969, 17, 345.
63. STREIFF R.R., GREENE B. -
Drug inhibition of folate conjugase.
Clin. Rev. 1970, 18, 418.
64. STREIFF R.R. -
Folate deficiency and oral contraceptives.
JAMA, 1970, 214, 105.
65. The pill and folate metabolism.
Brit. Med. J. 1971, 57, 686.
66. TOGHILL J., SMITH P. -
Folate deficiency and the Pill.
Brit. Med. J. 1971, 608.



67. UTTER WORTH C.E. -
Absorption and malabsorption of dietary folates.
Am. J. Clin. Nutr. 1968, 21, 112.
68. WATERS A.H., MOLLIN D.L. -
Studies of the folic acid activity in human serum.
Ann. Clin. Path. 1961, 24, 335.
69. WERTALIK L., METZ E., LOBUGLIO A., BALCERZAK S. -
Decreased Serum B 12 levels secondary to oral contraceptive agents.
Am. J. Clin. Nutr. 1971, 24, 603.
70. WERTALIK L., METZ E., LOBUGLIO A., BALCERZAK S. -
JAMA, 1972, 1371.
71. WOLFF R. -
Le rôle de la vitamine B 12 et de l'acide folique dans l'hématopoïèse.
Revue Prat. 1966, 16, 1901.
72. WOOD J.K., GOLDSTONE A., ALLAN N. -
Folic acid and the pill.
Scand. J. Haemat. 1972, 9, 539.
73. WYNN V. -
Vitamins and oral contraceptive use.
Lancet 1975, 561, 7906.
74. ZAMSKY R., HERBERT V. -
Urinary FIGLU as a test of folic acid deficiency.
Lancet 1, 1962, 108, 1352.
75. ZITTOUN R. -
Anémies par carence en vitamine B 12 et acide folique.
Revue Prat. 1970, 20, 573.

